Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. J. R. Bierich

Beobachtungen über Wechselbeziehungen zwischen Keuchhusten und zerebralen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Helmut Beilharz
aus Stuttgart

1969

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. J. R. Bierich

Beobachtungen über Wechselbeziehungen zwischen Keuchhusten und zerebralen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Helmut Beilharz
aus Stuttgart

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. A. Kossel

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. J.R. Bierich

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung 1

1. Teil: Das Krankengut; Einteilung in Kategorien 3

Häufigkeit und Letalität der Pertussisenzephalopathie 4

Alter beim Auftreten der Krämpfe 8

Zeitpunkt des Einsetzens der Pertussisenzephalophalopathie ... 9

Geschlechtsverteilung 11

Disposition zur Pertussisenzephalopathie durch Bronchopneumonie 11

Klinisches Bild der Pertussisenzephalopathie 12

Dauerschäden nach Pertussisenzephalopathie 13

2. Teil: Besprechung der Kategorien 17

Kategorie I: Krämpfe ohne erkennbare Vorschädigung des ZNS oder erbliche Belastung. Leichter Verlauf 17

Kategorie II: Krämpfe ohne erkennbare Vorschädigung des ZNS oder erbliche Belastung. Schwerer Verlauf 18

Kategorie III: Familiäre Belastung mit Krampfleiden, Erkrankungen des ZNS vor Ausbruch des Keuchhustens, "Neuropathie", frühere Infektkrämpfe 19

Kategorie IV: Vorbestehende Rachitis ohne oder mit klinisch manifester Tetanie 25

Kategorie V: Zusätzliche infektiöse Schädigung des ZNS während des Keuchhustens 26

Kategorie VI: Schädel-Hirn-Trauma während.des Keuchhustens 33

3. Teil: Wechselbeziehungen zwischen Keuchhusten und Erkrankungen des Zentralnervensystems 38

Zusammenfassung 49

Literaturverzeichnis 50

EINLEITUNG

Der Keuchhusten zeichnet sich gegenüber einem Husten anderer Genese durch verschiedene Besonderheiten aus: er tritt anfallsartig auf und ist oft von einer Aura eingeleitet und einer refraktären Phase gefolgt. Verschiedene Untersucher - hier ist u.a. Jochims (30) zu erwähnen - schreiben diese Eigenheiten dem außerordentlich zähen und spinnbaren Sputum zu, das einen anhaltenden Reiz auf die sensiblen Schleimhautrezeptoren der Atemwege ausüben soll. Eine andere Erklärung gab schon 1793 Hufeland (28), der die Keuchhustenanfälle auf eine Schädigung des Zentralnervensystems zurückführte. Auf Grund klinischer und experimenteller Beobachtungen schlossen sich dann später viele Untersucher dieser Auffassung an, wobei es nach ihrer Ansicht nicht nur der eigenartige Hustenparoxysmus ist, welcher für eine besondere Bedeutung des Zentralnervensystems innerhalb des Krankheitsgeschehens spricht, sondern auch die unter dem 1928 von Jochims geprägten Begriffe Pertussisenzephalopathie (PE) zusammengefaßten Symptome einer zerebralen Beteiligung legten diese Deutung nahe. Aus diesen Überlegungen heraus wurde den Zusammenhängen zwischen anderen Erkrankungen des ZNS, insbesondere solchen mit Krampfneigung, und Keuchhusten bzw. Keuchhustenenzephalopathie seither besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Ein unter diesem Gesichtspunkt sehr interessanter Fall konnte im Jahre 1962 an der Universitätskinderklinik Tübingen beobachtet werden: Bei einem knapp dreijährigen Mädchen, das seit vier Wochen an einem mittelschweren Keuchhusten ohne Zeichen einer Enzephalopathie erkrankt war, kam es zu einem Schädel-Hirn-Trauma: das Kind fiel mit dem Kopf gegen eine eiserne Schwelle. Zunächst verhielt es sich unauffällig, gegen Abend und in der Nacht wurde es jedoch zunehmend unruhiger, und am nächsten Morgen trat ein generalisierter Krampfanfall auf, welcher Anlaß zur Einweisung in die Klinik war. In den ersten drei Tagen des statio-

nären Aufenthaltes wiederholten sie sich noch mehrfach. Während dieser Zeit waren keine typischen Keuchhustenattacken mehr zu beobachten, vielmehr liefen die Krampfanfälle regelmäßig in nicht keuchhustentypische Hustenanfälle oder einzelne Hustenstöße aus. Als die Krampfanfälle nicht mehr auftraten, stand wieder deutlich der Keuchhusten im Vordergrund mit Verstärkung und Vermehrung der typischen Hustenanfälle. (Eine eingehende Kasuistik folgt im 2. Teil der Arbeit.)

Das in diesem Fall eindrucksvoll zu beobachtende Wechselspiel zwischen der Symptomatik des Keuchhustens und derjenigen des traumatisch bedingten Schädigungsherdes läßt einige Schlüsse auf die Pathogenese des Keuchhustens und der Enzephalopathie zu, wie in dieser Arbeit gezeigt werden wird. Mit der besonderen Fragestellung, ob in ähnlich gelagerten Fällen die gleichen Wechselbeziehungen gefunden werden können, wurden die Krankenblätter aller Keuchhustenfälle der letzten zehn Jahre der Universitätskinderklinik Tübingen durchgesehen und ausgewertet.

1. Teil
DAS KRANKENGUT

Kommt es im Verlaufe eines Keuchhustens zum Auftreten von Krämpfen, so müssen bei der Klärung der Ätiologie verschiedene Faktoren in Betracht gezogen werden. Als Ursache kommen - außer einer echten Pertussisenzephalopathie - vorbestehende Krampfleiden oder Manifestwerden bis dahin latenter Krampfbereitschaft, rachitogene Tetanie, zusätzliche infektiöse Schädigung des Gehirns während des Keuchhustens (Meningitis, Enzephalitis) oder sogar ein im Verlaufe des Keuchhustens erworbenes Schädel-Hirn-Trauma, wie der in der Einleitung beschriebene Fall zeigt, in Frage. Entsprechend diesen Überlegungen ließ sich unser Krankengut unter Zugrundelegen klinischer und anamnestischer Gesichtspunkte in sechs Kategorien einteilen:

Kat. I: Krämpfe ohne erkennbare Vorschädigung des ZNS oder erbliche Belastung. Leichter Verlauf.

Kat. II: Krämpfe ohne erkennbare Vorschädigung des ZNS oder erbliche Belastung. Schwerer Verlauf.

Kat. III: Familiäre Belastung mit Krampfleiden, Erkrankungen des ZNS vor Ausbruch des Keuchhustens, "Neuropathie", frühere Infektkrämpfe.

Kat. IV: Vorbestehende Rachitis ohne oder mit klinisch manifester Tetanie.

Kat. V: Zusätzliche infektiöse Schädigung des ZNS während des Keuchhustens.

Kat. VI: Schädel-Hirn-Trauma während des Keuchhustens.

Die zahlenmäßige Aufteilung der Keuchhustenfälle mit zerebralen Komplikationen auf die einzelnen Kategorien und Jahrgänge zeigt Tabelle 1 (siehe

nächste Seite). Die Besprechung der Kategorien erfolgt im 2. Teil der Arbeit.

Häufigkeit und Letalität der Pertussisenzephalopathie

Es ist aus Tab. 1 zu ersehen, daß von den 521 stationär behandelten Keuchhustenfällen 79 Erscheinungen von seiten des ZNS zeigten, das sind 15 %. Der prozentuale Anteil schwankt von Jahr zu Jahr teilweise erheblich, zwischen 6 % und 28 %. Dies mag zwar einerseits auf den niedrigen Zahlen innerhalb der einzelnen Jahre beruhen, andererseits existiert jedoch ohne Zweifel so etwas wie ein "genius epidemicus"; auch nach Hansen (24) trägt jedes Keuchhustenjahr sein eigenes Gepräge in Bezug auf Schwere und Zahl der Erkrankungen. Dabei kann sowohl eine zyklische Ausbreitung der Infektion, ähnlich der bei Poliomyelitis, eine Rolle spielen, als auch eine Superposition mit neurotropen Virusinfekten, wie wir solches z. B. von den Meningitiden annehmen müssen, ohne allerdings bisher den schlüssigen Beweis zu haben. Von den 79 Kindern mit zerebralen Erscheinungen starben 10 im Verlaufe des stationären Aufenthaltes, davon eines erst nach drei Monaten an einer Durchwanderungsperitonitis, nachdem die PE schon längere Zeit wieder abgeklungen war. Die 9 der PE zuzuschreibenden Todesfälle stellen 1,7 % der stationär behandelten Keuchhustenfälle dar. Aus der Literatur sind unterschiedliche Zahlen über die Häufigkeit und Letalität der PE zu entnehmen. Eine Zusammenstellung zeigt Tabelle 2 (siehe Seite 6).

Die große Differenz der einzelnen Angaben über die Häufigkeit der PE ist zunächst dadurch bedingt, daß die unkomplizierte Pertussis nicht in allen Kliniken gleich häufig hospitalisiert wird. So sind zum Beispiel die Werte von Schönberg (50) und Steinegger (55) deshalb so niedrig, weil im Kinderspital Zürich, wo die Untersuchungen durchgeführt wurden, aus sozialen Gründen ziemlich viele unkomplizierte Pertussisfälle aufgenommen werden (69). Vielleicht ist dies auch die Ursache für den sehr niedrigen Wert bei Litvak u. a. (31), die Autoren selbst machen jedoch keine Angaben darüber. Reiß (47) wiederum bezog in seine Veröffentlichung nur tödlich

Tab. 1: Verteilung der Keuchhustenfälle mit zerebralen Komplikationen auf die einzelnen Kategorien und Jahrgänge

Jahr	Pertussis-Fälle	zerebrale Komplikationen	Kat. I keine Vorschädigung leichter Verlauf	Kat. II schwerer Verlauf	Kat. III Vorbelast. mit Krampfleid. etc.	Kat. IV Rachitis und Tetanie	Kat. V Meningitis Enzephalit.	Kat. VI Trauma
1954	32	2= 6 %	1	-	-	-	-	1
1955	57	9=16 %	4	2	3	-	-	-
1956	62	5= 6 %	3	-	1	-	1	-
1957	61	17=28 %	7	6	2	2	-	-
1958	59	8=14 %	-	1	3	3	1	-
1959	62	12=19 %	1	7	1	3	-	-
1960	35	3= 9 %	-	2	1	-	-	-
1961	39	5=13 %	1	2	2	-	-	-
1962	35	6=17 %	2	-	2	-	1	1
1963	79	12=16 %	6	-	2	2	1	1
insges.	521	79=15 %	25	20	17	10	4	3

Tab. 2: Literaturübersicht über Häufigkeit und Letalität der Pertussisenzephalopathie

Autor	Jahr	Zeitraum	Pert. - Fälle	zerebrale Komplik.	Todesfälle	Letal. durch PE
Valentin (60)	1901	-	-	64	14= 22 %	-
Husler und Spatz (29)	1924	-	-	-	72 %	-
Häßler (23)	1926	-	120	22=18 %	11= 50 %	9 %
Grenet und Mourrut (21)	1933	1931-32	238	22= 9 %	88 %	-
Reiß (47)	1933	1929-31	402	6= 1,5 %	6=100 %	1,5 %
Ellison (15)	1934	-	-	70	46= 65 %	-
vor dem Esche (16)	1935	1923-33	1115	172=15 %	100= 58 %	9 %
Habel und Lucchesi (22)	1938	1933-36	516	41= 8 %	32= 78 %	6,2 %
Bazan und Maggi (5)	1940	-	600	15= 2,5 %	12= 80 %	2 %
Schönberg (50)	1941	1921-39	1450	22= 1,5 %	9= 41 %	0,6 %
Litvak u.a. (31)	1948	1932-46	6002	47= 0,8 %	19= 40 %	0,3 %
Steinegger (55)	1950	-	1394	22= 1,6 %	6= 27 %	0,4 %
von Richthofen (48)	1956	1941-51	534	23= 4,3 %	9= 43 %	1,7 %
eigene Fälle		1954-63	521	79=15 %	9= 11 %	1,7 %

verlaufene Fälle ein. Einen nicht zu vernachlässigenden Faktor in der Ursache der starken Diskrepanz zwischen den veröffentlichten Werten stellen ferner die Schwierigkeiten in der Abgrenzung des Begriffes Pertussisenzephalopathie dar. So klammerten z. B. einige Untersucher die Fälle mit vorbestehenden Krampfkrankheiten oder mit Spasmophilie von vornherein aus ihren Aufstellungen aus. Wie wir später noch zu zeigen versuchen werden, ist dies nicht gerechtfertigt, da zum einen eine Abklärung der Krampfgenese nicht in jedem Fall möglich ist, zum andern durchaus zwei Krankheiten an der Ausbildung der zerebralen Symptomatik beteiligt sein können. Aus all dem geht hervor, daß die Zahlenangaben der verschiedenen Veröffentlichungen nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können.

Eine Übersicht über die Letalitätsraten in den letzten Jahren an deutschen Kliniken gibt Tabelle 3 (siehe nächste Seite). Die Werte wurden einer von Opitz (41) durchgeführten Umfrage entnommen, zum Teil wurden sie erst auf Grund der dort enthaltenen Zahlenangaben errechnet.

Bei insgesamt 6521 Pertussisfällen, von denen 79 starben, ergibt sich eine Keuchhustenletalität durch die PE von 1,2 %, ein Wert, der wohl als einigermaßen repräsentativ für die klinischen Verhältnisse in Deutschland gelten kann.

Zum Abschluß sei noch auf die von Zellweger (68, 69) hervorgehobene Tatsache hingewiesen, daß die Kinder meist in der ersten Woche nach Auftreten der zerebralen Erscheinungen versterben: in allen 9 unserer Todesfälle trat der Tod in der ersten Woche ein.

Tab. 3: Keuchhustenletalität durch PE an deutschen Kliniken.
Nach einer Umfrage von Opitz (41)

Autor		Zeitraum	Pert.-Fälle	PE-Todesfälle	Letal. durch PE
Courtin	Karlsruhe	1958-61	370	7	1,0 %
Ebel	Köln	1948-61	1615	11	0,7 %
Heck	Bremen	1958-60	357	3	0,84 %
Hilber	München	1960	172	0	0 %
Joppich	Göttingen	1944-48 u. 1957-61	425	6	1,4 %
Köttgen	Mainz	1951-61	661	4	0,6 %
Liebe	Leipzig	1950-61	1203	30	2,5 %
Loeschke	Berlin	1946-60	453	2	0,4 %
de Rudder u. Fischer	Frankf./M.	1955-59	561	5	0,9 %
Ströder	Würzburg	1958-60	183	2	1,1 %
eigene Fälle	Tübingen	1954-63	521	9	1,7 %
insgesamt			6521	79	1,2 %

Alter beim Auftreten der Krämpfe

Aus der Literatur (11, 16, 22, 31, 50, 69) ist zu entnehmen, daß die PE besonders bei jungen Kindern auftritt. Litvak u.a. (31) zum Beispiel fanden, daß 60 % der Kinder weniger als 2 Jahre alt waren. Schlüsselt man unser Krankengut nach dem Alter der Kinder beim Auftreten der PE auf, so ergibt sich ein Anteil von 63 % für die unter 2jährigen (siehe Tab. 4; hier wie in allen folgenden sich auf unser Krankengut beziehenden Tabellen wird die Verteilung auf die einzelnen Kategorien angegeben, um besser den Vergleich mit anderen Literaturangaben zu ermöglichen). Aber auch die Kinder im dritten Lebensjahr sind mit 20,5 % stark von der PE betroffen. Beim Vergleich mit dem prozentualen Anteil, den die einzelnen Altersgruppen an der Gesamtzahl der hospitalisierten Keuchhustenkinder haben, ist besonders auffällig, daß viele Kinder im ersten Lebenshalbjahr auch ohne zerebrale Erscheinungen zur stationären Aufnahme kommen. Dies spiegelt die Tatsache wider, daß der Keuchhusten beim kleinen Säugling

von vornherein als gefährliche Krankheit angesehen wird und deshalb die Einweisung in eine Klinik erfolgt, auch ohne daß schon Komplikationen eingetreten sind. Wie sehr gerechtfertigt diese Vorsichtsmaßnahme ist, wird durch die schlechte Prognose der PE im frühen Säuglingsalter unterstrichen: von 4 Kindern im 1. Trimenon starben 3, eines trug möglicherweise eine Dauerschädigung davon: bei einer später hinzugetretenen Bronchopneumonie war das Kind sehr unruhig, schrie oft lange und heftig und zeigte einen anhaltenden Opisthotonus. Bei Schönberg (50) starben 4 von 5, bei Zellweger u. Steinegger (69) 6 von 8 Kindern des ersten Lebenshalbjahres.

Tab. 4: Alter beim Auftreten der Krämpfe

Kategorie	I	II	III	IV	V	VI		Anteil an all. stat. KH-Fällen
1. Trimenon	1	2	1	-	-	-	4= 5 %	20 %
2. Trimenon	2	-	-	5	-	-	7= 9 %	16 %
2. Lbshlbjr.	6	7	1	5	-	-	19=24 %	17,5 %
3. Lbshlbjr.	3	4	3	-	-	-	10=12,5 %	11,5 %
4. Lbshlbjr.	6	-	2	-	1	1	10=12,5 %	8 %
3. Lebensjr.	7	2	4	-	2	1	16=20,5 %	10,5 %
4. Lebensjr.	-	3	2	-	-	1	6= 7,5 %	7,5 %
älter	-	2	4	-	1	-	7= 9 %	9 %

Zeitpunkt des Einsetzens der Pertussisenzephalopathie

Zellweger (68) hat 148 Fälle aus der Literatur zusammengestellt. Danach traten die neurologischen Komplikationen bei 8 % in der ersten Woche nach Einsetzen des stadium catarrhale auf, bei 76 % in der 2.-4. Woche, bei 8 % in der 5. Woche. Unsere Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefaßt:

Tab. 5: Zeitpunkt des Krampfes, gerechnet vom Beginn des stadium catarrhale

Kategorie	I	II	III	IV	V	VI	
Inkubationsstad.	-	-	2	-	-	-	2= 2,5 %
1. Woche	1	2	1	3	1	-	8=10,3 %
2. Woche	5	2	1	1	-	-	9=11,5 %
3. Woche	9	6	4	2	3	-	24=31 %
4. Woche	4	3	3	1	-	-	11=14 %
5. Woche	1	2	3	2	-	2	10=13 %
6. Woche	-	-	2	-	-	-	2= 2,5 %
7. Woche	2	2	-	-	-	-	4= 5 %
8. Woche	1	1	-	1	-	-	3= 4 %
9. Woche	-	1	-	-	-	-	1= 1,3 %
10. Woche	1	-	-	-	-	-	1= 1,3 %
später	1	1	1	-	-	-	3= 4 %

Es ergibt sich eine etwas breitere Streuung, der Zeitraum 2.-4. Woche umfaßt nur 57 % der Kinder mit zerebralen Erscheinungen gegenüber 76 % in der obigen Aufstellung. Von der ersten bis einschließlich der fünften Woche traten 80 % der Krämpfe auf.

Bei den schon im Inkubationsstadium des Keuchhustens aufgetretenen Krämpfen handelt es sich bezeichnenderweise um Fälle aus der Kategorie III (zerebral vorgeschädigte Kinder), wo, wie im zweiten Teil der Arbeit ausführlicher dargelegt werden wird (mit Kasuistik), häufig schon die sonst noch ohne klinische Symptome ablaufende Auseinandersetzung mit dem Keuchhustenerreger im Inkubationsstadium genügt, eine latente Krampfbereitschaft manifest werden zu lassen.

In den Fällen, in denen es später als nach etwa der 8. Woche zu den Krämpfen kam, muß eine zusätzliche die Krampfbereitschaft erhöhende Schädigung, zum Beispiel in Form einer neurotropen Virusinfektion oder auch nur eines Infektes der oberen Luftwege, in Erwägung gezogen werden. Immerhin dürfte auch für solche späten zerebralen Erscheinungen der Keuchhusten nicht ohne Bedeutung sein, und zwar im Sinne eines Wegbereiters; auch

Vahlquist (59) betont, daß der Keuchhusten Pfortenöffner für spätere neurotrope Erkrankungen sein kann. In unseren Fällen wird die Annahme einer zusätzlichen Schädigung noch gestützt durch die Tatsache, daß teilweise der Liquor wesentlich stärkere Veränderungen aufwies, als bei der PE üblicherweise zu erwarten sind.

Geschlechtsverteilung

Immer wieder wird in den Veröffentlichungen herausgestellt, daß eine besondere Disposition des weiblichen Geschlechts für die PE bestehe. Miller u.a. (36) kommen in einer zusammenfassenden Literaturübersicht zu einer Verteilung von 52 : 36 zugunsten des weiblichen Geschlechts. Auch in unserem Krankengut war ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts festzustellen: unter 79 Kindern waren 44 (= 56 %) weibliche. Carola vor dem Esche (16) jedoch, die über die bisher größte Zahl von PE-Fällen verfügte, kam zu einer gerade entgegengesetzten Verteilung. In ihrem Krankengut standen 91 Knaben nur 81 Mädchen gegenüber. Eine Addition aller drei hier angeführten Zahlenangaben (Miller u.a., v.d. Esche, eigene Fälle) ergibt mit 177 zu 162 ein geringes Überwiegen des weiblichen Geschlechts von 52 %; dieser Prozentsatz entspricht jedoch genau der Geschlechtsverteilung, wie wir sie bei den an unserer Klinik hospitalisierten Keuchhustenkindern finden konnten, wo von 521 Kindern ebenfalls 52 % (269) weiblich waren. Es ergibt sich daraus, daß von einer besonderen Disposition des weiblichen Geschlechts zur PE eigentlich nicht gesprochen werden kann.

Disposition zur PE durch Bronchopneumonie

Nach Grenet u. Mourrut (21) tritt die PE besonders dann auf, wenn schon eine Bronchopneumonie oder Otitis media besteht. Nach ihrer Ansicht stellen sie die Herde dar, aus denen eine Streuung der das ZNS schädigenden Toxine stattfindet. Im gleichen Sinne sprechen die Zahlen von Habel u. Lucchesi (22): sie fanden in 28 von 41 PE-Fällen eine Bronchopneumonie oder Otitis media vor Auftreten der Krämpfe. Im Krankengut von Zellweger u. Steinegger (69) herrschte eine andere Verteilung: bei

ihnen war nur selten bei den nicht letalen Fällen Bronchopneumonie oder Otitis media zu beobachten, unter den 15 letalen Fällen hatten 7 eine Pneumonie. Wir fanden bei unseren 79 Fällen 22mal eine Pneumonie und 2mal eine Otitis media vor dem Einsetzen der Krämpfe. Daraus läßt sich ableiten, daß Bronchopneumonie oder Otitis media nicht die entscheidenden Faktoren beim Zustandekommen einer PE sein können. Auch zur Schwere der zerebralen Erscheinungen scheint eine Beziehung nicht zu bestehen: in Kategorie I (leichte PE) hatten 9 von 25, in Kategorie II (schwere PE) 7 von 20 Fällen eine Bronchopneumonie oder Otitis media vor Auftreten der Krämpfe, von den 9 an PE verstorbenen Fällen hatten 4 eine Bronchopneumonie.

Klinisches Bild der PE

Die PE zeigt zu Beginn üblicherweise ein ziemlich gleichförmiges Bild: meist ohne Vorboten treten einzelne oder auch serienmäßig gehäufte Konvulsionen auf, selten von fokalem Charakter, wesentlich öfter generalisiert, mit tonisch-klonischem Verlauf. Den Krämpfen folgt häufig eine nicht selten bis zum tiefen Koma gehende Trübung des Bewußtseins, sie kann in Einzelfällen auch als alleiniges Zeichen die zerebralen Beeinträchtigung verkörpern. Zu diesen Symptomen, oft erst bei ihrem Abklingen, kann eine Reihe anderer Erscheinungen von seiten des ZNS treten: Lähmungen der Extremitäten, Ataxie, Abduzens- und Fazialisparesen, Amaurose. Über die Häufigkeit der Symptome in unserem Krankengut unterrichtet Tabelle 6.

Tab. 6: Häufigkeit der Symptome bei PE

Kategorie	I	II	III	IV	V	VI	zus.
gener. ton.-klon. Krampf	19	13	14	4	5	3	58
Somnolenz bzw. Koma	7	15	9	2	5	3	41
Verdrehen der Augen	6	4	5	2	1	3	21
Nackensteife	2	4	1	2	1	-	10
Krampf einzelner Extremit.	2	1	-	4	1	-	8
spontane apnoische Anfälle	-	3	1	1	-	-	5
Ataxie	1	1	-	-	1	-	3
Fazialiszuckungen	-	2	-	-	1	-	3
Areflexie	1	1	-	-	-	-	2
Strabismus convergens	-	1	-	-	1	-	2
Strabismus divergens	-	-	-	-	1	-	1
Amaurose	-	-	1	-	-	-	1
verwaschene Sprache	1	-	-	-	-	-	1

Dauerschäden nach PE

Valentin (60) hat im Jahre 1901 berichtet, daß von 64 Fällen mit Lähmungen 22 eine Schwäche der Extremitäten zurückbehalten hätten. Diese hohe Quote von motorischen Dauerschäden konnte seither von keinem Autor mehr bestätigt werden. V.d. Esche (16) sah bei 16 nachuntersuchten Kindern 2-mal eine Defektheilung, Habel u. Lucchesi (22) konnten bei 3 von 18 Überlebenden motorische Schäden feststellen, wobei die Rückbildungstendenz unterschiedlich war. Es handelte sich um eine Schwäche im Arm (Rückbildung nach einer Woche), eine Armlähmung (Rückbildung nach mehreren Monaten) und eine spastische Hemiplegie (keine Rückbildung bei Entlassung). Mehr und mehr wandten die Untersucher ihr Augenmerk der Tatsache zu, daß offensichtlich nicht nur motorische, sondern auch geistige und psychische Schäden aus einer PE hervorgehen können. Dabei ergaben die Nachforschungen, daß auch die unkomplizierte Pertussis solche Schäden verursachen kann, wenn auch in geringerem Prozentsatz als die mit PE komplizierte (9). Lurie u. Levy (32) konnten bei 34 von 58 untersuchten Prob-

lemkindern einer child guidance clinic, die im 4.-7. Lebensmonat Keuchhusten durchgemacht hatten, - neben verschiedenen neurologischen Befunden, ungewöhnlich häufiger Innenohrtaubheit, Krämpfen, Schwachsinn, verzögerter Entwicklung des Gehens und der Sprache - in erster Linie eine Änderung der Persönlichkeit und Intelligenz sowie Störungen des Betragens feststellen. Für alle Erscheinungen konnten sie nach Ausschluß anderer Ursachen wahrscheinlich machen, daß sie durch den Keuchusten bedingt waren. Byers u. Rizzo (9) fanden bei einer Nachuntersuchung von 35 Patienten, die im Alter von 3 Wochen bis zu 2 Jahren einen Keuchhusten durchgemacht hatten, 6mal erhebliche intellektuelle und emotionale Defekte, 3mal passagere Entwicklungsstörungen. Annell (2) konnte in ihrer eingehenden Studie an Hand von Paralleluntersuchungen nachweisen, daß Kinder, die im Alter bis zu 18 Monaten Keuchhusten durchgemacht hatten, häufiger und zahlreichere Symptome von seiten des ZNS (motorische und psychische) zeigten als Vergleichsgruppen von Kindern, die diese Zeit ohne Pertussis überstanden hatten. Dabei hatten weder die Schwere der Krankheit noch das Alter, in dem sie durchgemacht worden war (innerhalb des oben genannten Zeitraums der ersten 18 Monate), einen Einfluß auf die Häufigkeit und Ausprägung der späteren Symptome.

Für die Prognose der PE insgesamt ergibt sich nach Litvak u. a. (31) in runden Zahlen folgendes: ein Drittel der Patienten verstirbt in der akuten Phase, ein Drittel heilt aus, ein Drittel zeigt Dauerschäden.

In unserer Klinik konnten 33 von den 69 überlebenden Kindern im Rahmen einer poliklinischen Wiedervorstellung nachuntersucht werden. Der Zeitpunkt lag zwischen zwei Wochen und 6 Jahren nach der Entlassung. 13mal war ein pathologischer Befund zu erheben, davon sind 3 Fälle in Abzug zu bringen, bei denen schon vor dem Keuchhusten eine Epilepsie bestanden hatte. Zeitpunkt der Nachuntersuchung und Befund zeigt Tabelle 7.

Tab. 7: Dauerschäden nach Pertussisenzephalopathie

	Kat.	Alter bei PE	Zeit seit Entlass.	Befund	stationär vorh. Zeich. ein. Dauerschädigung
1.)	I	2 Mo	1 Mo	Unruhe, Schreien, Opisthot. beim Auftret. einer Pneumonie	keine
2.)	II	$3\frac{1}{2}$ Ja	2 Wo	psych. verändert: empfindsam u. tyrannisch geleg. Krampf li Arm	keine
3.)	II	9 Mo	5 Wo	unauffällig	keine
			9 Mo	Petit-Mal, danach ständige klin. Kontr.	
			$2\frac{1}{2}$ Ja	keine Anfälle mehr	
4.)	II	10 Mo	1 Mo	leicht debil, großer Kopf	stationär u. psych. retard.
5.)	III	15 Mo	3 Wo	in Rückbild. befindliche Amaurose	totale Amaur. beider Augen
			1 Mo	Amaurose verschwund.	
6.)	III	6 Ja	1 Mo	path. EEG: Krampffoci	keine
7.)	III	$3\frac{1}{2}$ Ja	2 Mo	strabismus converg.	strab. conv.
8.)	IV	3 Mo	6 Ja	strabismus converg.	keine
9.)	IV	4 Mo	7 Mo	strab. conv., unsich. Greifen, Kurzsicht.	strab. conv.

Der bei obigem Fall 8 aufgetretene strabismus convergens kann nicht mit Sicherheit auf die PE bezogen werden, da er erst 6 Jahre nach dem stationären Aufenthalt in der Universitäts-Augenklinik Tübingen beobachtet werden konnte. Eley (14) verweist jedoch darauf, daß die Schädigungen auch erst nach Jahren manifest werden können. Bei ihm waren bei vier von elf geschädigten Kindern die Symptome erst nach einem Intervall von mehreren Jahren aufgetreten. Obiger Fall 3 bietet einige besondere Aspekte: Die Krampfanfälle waren erst 14 Wochen nach Beginn eines sonst unkompliziert verlaufenen Keuchhustens aufgetreten, die Hustenanfälle waren schon seit einigen Wochen fast verschwunden gewesen. Dieses lange Intervall zusammen mit dem Liquorbefund (Aufnahmetag: 320 Zellen, Pandy++, am folgenden Tag: 935 Zellen, Pandy +) legen die Annahme nahe, daß es

zum Zeitpunkt des Krampfes zu einer frischen infektiösen Schädigung des ZNS gekommen war. Auch hier ist möglicherweise der Keuchhusten mit einer klinisch nicht in Erscheinung getretenen Alterierung des Gehirns der Wegbereiter für diese Affektion gewesen. Welcher der Erkrankungen die später, nach einem symptomfreien Intervall von neun Monaten, aufgetretene Epilepsie zuzuschreiben ist, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

Berücksichtigt man die Auffassung, nach der der Keuchhusten Wegbereiter späterer neurotroper Erkrankungen sein kann, so muß er für weitere Spätschäden - neben den in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit ihm aufgetreten - verantwortlich gemacht werden. In sechs unserer 79 Fälle ist dieser Mechanismus in Erwägung zu ziehen, denn die Krämpfe hatten erst längere Zeit nach Einsetzen des stadium catarrhale begonnen (siehe auch Tab. 5).

Bei vier von den 36 nicht zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten muß auf Grund des noch während des stationären Aufenthaltes zu erhebenden Befundes eine zumindest passagere Schädigung angenommen werden: In zwei Fällen wurde gegen Ende des Klinikaufenthaltes ein pathologisch verändertes EEG aufgezeichnet; in zwei weiteren Fällen zeigten sich psychische Veränderungen: einmal war ein Kind bis zur Entlassung noch ungewöhnlich agil, ein anderes Mal bekam ein Kind wiederholt einen starren Blick und hatte gehäuft Wutanfälle.

Faßt man die Literatur über Dauerschäden nach PE und eigene Ergebnisse noch einmal zusammen, so läßt sich sagen, daß man neben neurologischen Befunden und gelegentlich Krampfleiden besonders mit Änderungen des Betragens und Intelligenzdefekten rechnen muß. Diese Schädigungen können auch - wie in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen wurde - durch eine unkomplizierte Pertussis hervorgerufen werden.

2. Teil
BESPRECHUNG DER KATEGORIEN

Kategorie I: Krämpfe ohne erkennbare Vorschädigung des ZNS oder erbliche Belastung. Leichter Verlauf.

Es handelt sich hier um 25 Patienten, bei denen die Krämpfe entweder nur einmal auftraten oder ohne weiteres therapeutisch zu beeinflussen waren. Das klinische Bild zeigt überwiegend tonisch-klonische Krämpfe, die meist generalisiert auftreten; zwischen bzw. nach den Krämpfen besteht oft Somnolenz. Bei dieser Symptomatik ergeben sich Schwierigkeiten in der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber Infektkrämpfen. Die Liquoruntersuchungen helfen nicht weiter: von 17 Lumbalpunktionen, die bei den Kindern aus Kategorie I durchgeführt wurden, fanden sich fünfmal keine pathologischen Veränderungen, in den übrigen 12 Fällen dreimal erhöhter Druck, siebenmal positive Eiweißreaktion nach Pandy, dreimal Pleozytose zwischen 10 und 20, viermal Zuckererhöhung bis maximal 179 mg% (Methode Hagedorn-Jensen). Die Befunde entsprechen völlig den von Ruth Steinegger (55) als für PE charakteristisch beschriebenen: geringe Druckerhöhung, mäßige Eiweißvermehrung, manchmal recht erhebliche Zuckererhöhung und geringgradige Pleozytose. Da die bei Infektkrämpfen auftretenden Liquorveränderungen meist auch in diesem Sinne sind, ist also mittels der Lumbalpunktion eine einwandfreie Differentialdiagnose PE-Fieberkrämpfe nicht möglich. Verschiedene Autoren vertreten überdies die Ansicht, daß Infektkrämpfe bei Pertussis eine Seltenheit darstellen gegenüber denen bei anderen Infektionen, insbesondere banalen Infekten der oberen Luftwege (66, 67). So wird es sich also empfehlen, beim Einsetzen von Krämpfen während eines Keuchhustens immer von der Annahme einer Enzephalopathie auszugehen, mit allen Konsequenzen für die Behandlung und für die Beurteilung der Prognose, denn zum einen läßt sich der weitere Verlauf nicht voraussehen, zum anderen ist, wie im Kapitel über Dauerschäden dargelegt wurde, auch bei leichten zerebralen Erscheinun-

gen durchaus mit Spätschäden zu rechnen.

Kategorie II: Krämpfe ohne erkennbare Vorschädigung des ZNS oder erbliche Belastung. Schwerer Verlauf.

In dieser Kategorie sind 20 Fälle von PE vertreten, bei denen keine andere Schädigung als der Keuchhusten für das Auftreten der Krämpfe verantwortlich gemacht werden konnte und bei denen zusätzlich ein schwerer Verlauf zu beobachten war (achtmal tödlicher Ausgang). Man könnte also von PE "im engeren Sinne" sprechen, und ohne Zweifel wird von verschiedenen Autoren der Begriff PE nur bei derartigen Fällen verwendet. Wir halten jedoch, wie in dieser Arbeit mehrfach zu zeigen versucht wird, diese Einschränkung für nicht gerechtfertigt im Hinblick auf die Schwierigkeiten der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen mit zerebralen Erscheinungen einhergehenden Erkrankungen und besonders im Hinblick auf die nicht seltene Koinzidenz mit solchen Krankheiten. Das klinische Bild der Fälle aus Kategorie II unterschiedet sich zunächst grundsätzlich nicht von dem der Fälle aus Kategorie I: Konvulsionen, fast immer generalisiert, dazu in den meisten Fällen tiefe Bewußtlosigkeit, teilweise mehrere Tage anhaltend. Jedoch geben die Schwere und Dauer der Erscheinungen dem Krankheitsbild einen wesentlich bedrohlicheren Charakter. Wie das klinische Bild, so ergibt auch der Liquorbefund keine prinzipiellen, sondern lediglich quantitative Unterschiede zu den Fällen der Kategorie I: dort war häufiger ein normaler Liquor entnommen worden (fünfmal von 17 Punktionen), hier war der Liquor nur einmal ohne pathologische Veränderungen. Ansonsten ergab sich folgendes Bild (nach Abzug zweier Fälle, bei denen die Krämpfe später als acht Wochen nach Beginn des stadium catarrhale eingesetzt hatten, wobei sich starke Liquorveränderungen fanden; wir hatten deshalb in einem früheren Abschnitt eine erneute Schädigung des ZNS diskutiert): dreimal erhöhter Druck, zehnmal Eiweißreaktion nach Pandy positiv, viermal Pleozytose zwischen 8 und 67, viermal Zuckererhöhung bis maximal 108 mg%.

Ein weiteres Licht auf die Wichtigkeit, schon den ersten im Verlauf eines

Keuchhustens auftretenden Krampf als Zeichen für eine drohende PE zu betrachten, wirft die Tatsache, daß es bei zwei der acht tödlich verlaufenen Fälle im direkten Anschluß an die ersten zerebralen Erscheinungen zu einer foudroyanten Verschlechterung kam mit Eintritt des Todes nach sechs bzw. vierzehn Stunden.

Kategorie III: Familiäre Belastung mit Krampfleiden, Erkrankungen des ZNS vor Ausbruch des Keuchhustens, "Neuropathie", frühere Infektkrämpfe.

Kurz nach der Jahrhundertwende wurde man auf die Bedeutung der Konstitution für das Auftreten der PE aufmerksam. Carini (10) äußerte 1902 die Ansicht, daß die Konvulsionen durch eine nervös-hereditäre Belastung erleichtert oder begründet werden. Neurath (40) schließt sich 1904 dieser Auffassung an. Genauere Untersuchungen wurden jedoch erst lange Zeit später durchgeführt. Im Jahre 1941 fand Schönberg (50) bei 81 % seiner Patienten mit PE eine konstitutionelle Krampfbereitschaft. Er verstand darunter Spasmophilie, Frühgeburt (auch ohne manifeste Schädigung), Hirnkrankheiten mit anatomischen Veränderungen im Gehirn (z. B. Hydrozephalus), erbliche Belastung mit Geisteskrankheiten (u. a. Epilepsie), ferner Asthma bronchiale und Stoffwechsellabilität (acetonämisches Erbrechen, Diabetes). Steinegger (55) konnte 1950 an Hand nachträglich aufgenommener gezielter Familienanamnesen und katamnestischer Untersuchungen zeigen, daß 80 % der Patienten mit PE aus Familien mit vasomotorischen Störungen, neurovegetativer und psychischer Labilität stammen und selbst Zeichen neurovaskulärer Dysregulation haben (orthostatische Ohnmachten, starke Blutdruckschwankungen, verstärkter Dermographismus, Migräne).

In unserem Krankengut reihten wir 21, 5 % der Patienten in Kategorie III ein. Dieser gegenüber den Ergebnissen der oben genannten Autoren geringe Prozentsatz hat darin seinen Ursprung, daß wir einerseits die Spasmophilie sowie Frühgeburten ohne manifeste Schäden nicht in diese Kategorie aufnahmen (im Unterschied zu Schönberg), andererseits über die von

Steinegger angeführten familiären Belastungen keine so detaillierten Angaben besitzen, da es hierzu einer gezielten Familienanamnese bedurft hätte, insbesondere um solche Störungen wie starke Nervosität, Psychopathie, gehäufte Ohnmachten und Alkoholismus zu eruieren.

Tabelle 8 zeigt die Kriterien, auf Grund derer eine Einreihung in Kategorie III erfolgte.

Die Aufnahme der Kinder mit früheren Infektkrämpfen erfolgte aus bestimmten Gründen. Nach Betke (6) ist der initiale Infektkrampf ein Symptom, das auf eine Beeinträchtigung der Hirnsubstanz hinweist. Diese besteht in Hyperämie und Ödem des Gehirns, es finden sich aber auch Ganglienzelluntergänge wie bei anderen Krampfkrankheiten. Diese morphologischen Befunde zeigen große Ähnlichkeit sowohl mit denjenigen bei PE als auch mit denen bei Epilepsie und anderen Krampfkrankheiten, was Spielmeyer (54) veranlaßte, einen verwandten pathogenetischen Mechanismus anzunehmen. Eine Beziehung zwischen den verschiedenen Krampfleiden ist auch aus der Tatsache abzulesen, daß oft ein Übergang der Infektkrämpfe in eine Epilepsie stattfindet. Nach Melin (35) sind es 12,5 %, nach Mathes (33) 15 %, Zellweger (67) rechnet sogar mit 20 %. Bei 25 % der Infektkrämpfe fand Melin ein pathologisch verändertes EEG. Man kann aus diesen Beobachtungen schließen, daß bei zu Infektkrämpfen neigenden Kindern - es besteht ohne Zweifel eine bestimmte konstitutionelle Disposition für solche Krämpfe (7), was einerseits aus der hohen Rezidivneigung abzulesen ist (43), andererseits aus der Beobachtung, daß in der Verwandtschaft solcher Kinder häufiger Krämpfe vorkommen als bei nicht krampfenden Kindern (43, 67) - sich eher eine PE im Verlauf einer Pertussiserkrankung entwickelt als bei nicht derart konstitutionell vorbelasteten Kindern.

Im Hinblick auf die zentrale Fragestellung dieser Arbeit, welche sich aus dem in der Einleitung erwähnten Fall ergibt, nämlich ob zwischen Hustenzentrum und einem Schädigungsherd im ZNS (Epilepsie, Schädel-Hirn-Trauma, PE) eine Korrespondenz besteht, sei auf drei Fälle ausführlicher eingegangen. In Fall 15 der Tab. 8 waren die Keuchhustenanfälle, obwohl sie schon seit etwa drei Monaten bestanden, bis zum Zeitpunkt der Auf-

Tab. 8: Kriterien für die Einreihung in Kat. III

	Alter	
"Neuropathie"	1.) $2\frac{1}{2}$ J.	allgemeine Übererregbarkeit, Empfindlichkeit und Nervosität
	2.) 3 J.	Stottern seit 2. Lebensjahr
	3.) 4 J.	chron. Obstipation, Ängstlichkeit und Nervosität, Geschwisterrivalität
frühere Infektkrämpfe	4.) $3\frac{1}{2}$ J.	im 1. Lebensjahr bei fieberhaft. Infekt Krampfanfall
	5.) 6 J.	mit 5 J. bei Fieber 3 Krampfanfälle
	6.) 2 J.	mit 8 Tagen schwerer Krampf mit anschließender Bewußtlosigkeit
	7.) $1\frac{1}{2}$ J.	beim Zahnen wiederholt Krämpfe
	8.) $3\frac{1}{2}$ J.	mit 2 J. mehrere Krämpfe beim Zahnen
	9.) $2\frac{1}{2}$ J.	mit 2 J. plötzlich Schmerzen im Kopf, dabei starre Körperhaltung u. starrer Blick
famil. Belastung mit Krampfleiden	10.) 1 J.	ältere Schwester im 2. Lebensjahr epileptische Krämpfe
	11.) 3 Mo.	Mutter als Kind Krampfanfälle
vorbestehende Krampfleiden	12.) 2 J.	seit 8. Monat Nickkrämpfe, geistige Stagnation
	13.) 2 J.	am 3. Lebenstag Hirnblutung, seither Petit-Mal
mögliche Hirnschädigung	14.) $1\frac{1}{2}$ J.	möglicherweise Rh-Inkompatibilität, verzögerte Entwicklung
	15.) $5\frac{1}{2}$ J.	Asphyxie und Apnoe nach der Geburt, vor 7 Monaten Krämpfe nach Sturz
	16.) 8 Mo.	mit 3 Mon. Otitis media mit Meningitis, multiple Mißbild.: Vulvaatresie, Nierenmißbild., Faciliskernaplasie links
	17.) $1\frac{1}{2}$ J.	Asphyxie nach der Geburt

nahme beobachtet worden. Mit dem Einsetzen der Krämpfe hörten sie auf, und es konnten während des ganzen stationären Aufenthaltes keine mehr registriert werden.

Bei Fall 12 traten seit dem achten Lebensmonat Nickkrämpfe auf, welche mit Calciumbromat und Comital zum Verschwinden gebracht worden waren. Drei Wochen vor dem Ausbruch eines Keuchhustens kam es zum Wiederaufleben der Krämpfe.

Klaus B., geb. 2.4.1955 (Kr.-Bl. Nr. 1619/57)
Seit dem achten Lebensmonat Auftreten von Nickkrämpen, verbunden mit geistiger Stagnation. Im EEG damals erhebliche diffuse Störungen der Hirnstromtätigkeit und diffuse Krampfpotentiale. Erster stationärer Aufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen im August 1956: Einstellung auf Calciumbromat, danach laufende poliklinische Überwachung. Gelegentlich noch auftretende leichte Krämpfe der oberen Extremitäten und der Gesichtsmuskulatur konnten mit Comital unter Kontrolle gebracht werden. Etwa vier Wochen vor der erneuten stationären Aufnahme stellten sich Schlafstörungen ein, die sich bis zu einer zwei Tage anhaltenden Schlaflosigkeit steigerten. Am 16.2.1957 daher in der Poliklinik zusätzlich Megaphen. Für einige Tage konnte Besserung erzielt werden, danach traten, nach Angaben der Eltern, wieder einmal täglich epileptische Anfälle und Absencen (stierer Blick, manchmal mit Augenverdrehen) auf.

Stationäre Aufnahme in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen am 8.3.1957:
Knapp zweijähriger, debiler Junge. Auffallende motorische Unruhe, das Kind greift nach allen Gegenständen seiner Umgebung. Der Mund ist geöffnet, die Zunge wird ständig herausgestreckt. Gang unsicher, das Kind lächelt und fixiert, spricht jedoch nicht und folgt nicht.

Körperlicher Befund: zierlicher Körperbau. Nach unten stark faßförmig verbreiterter Thorax, Trichterbrust, stark vorgewölbtes Abdomen, verstärkte Lendenlordose. Tonsillen vergrößert und zerklüftet. An den übrigen Organen kein pathologischer Befund, Reflexverhalten normal.
Laborbefunde: BSG 3/8 n.W., Hämoglobin 86 %, Erythrozyten 4,17 Millionen/cmm, Färbeindex 1,02. Leukozyten 12100/cmm, davon in Prozent: Basophile 1, Eosinophile 3, Stabkernige 3, Segmentkernige 13, Lymphozyten 77, Monozyten 3.
Urinanalyse: Eiweiß negativ, Zucker negativ, Urobilinogen: in Kälte negativ, in Wärme positiv. Sediment: Ziegelmehl.

Verlauf: Unter der Behandlung mit Calciumbromat und 3mal 1 Luminalette pro Tag kam es immer noch verschiedentlich zu Nickkrämpen. Ein Therapieversuch mit 3mal 1/4 Tabl. Diamox blieb ohne Wirkung. Ab 8. Tag Erhöhung der Calciumbromatdosis, danach traten keine Nickkrämpfe mehr auf. Am 9. Tag Temperaturanstieg auf 39,5° C, welcher auf 0,1 Pyramidon und Wadenwickel wieder abfiel. Am 11. Tag trat erstmals

Husten auf, welcher mit Codein-Atropin und Ölbrustwickeln behandelt wurde. Zwei Tage später war der Husten keuchhustentypisch mit mittelschweren Anfällen. Blutbild zu diesem Zeitpunkt: 11500 Leukozyten/cmm, davon in Prozent: Jugendliche 1, Stabkernige 6, Segmentkernige 25, Lymphozyten 67, Monozyten 1. Zusätzliche Behandlung mit Aureomycin (4mal 50 mg pro Tag), Synkavit, Cebion. Es konnten etwa 4 Tage lang bis zum 17. Tag mittelschwere Keuchhustenanfälle registriert werden, welche meist in den frühen Morgenstunden auftraten; danach langsames Nachlassen. Blutbild am 22. Tag: 8550 Leukozyten/cmm, davon in Prozent: Eosinophile 7, Stabkernige 7, Segmentkernige 37, Lymphozyten 46, Monozyten 2. Bei der Entlassung am 25. Tag nach der stationären Aufnahme war der Husten praktisch verschwunden. Nickkrämpfe waren ab dem 8. Tag nicht mehr aufgetreten, es bestand lediglich noch eine motorische Unruhe. Spätere poliklinische Wiedervorstellungen ergaben, daß die Krämpfe nach der Entlassung trotz Weiterführung der antikonvulsiven Therapie wieder eingesetzt hatten.

Zusammenfassung: Bei dem kanpp zweijährigen Kind waren die seit dem 8. Lebensmonat aufgetretenen Nickkrämpfe unter antikonvulsiver Therapie verschwunden. Etwa 5 Wochen vor dem Ausbruch eines Keuchhustens kam es zu vermehrter Unruhe und Schlaflosigkeit, nach weiteren 2 Wochen gefolgt vom Wiederauftreten der Nickkrämpfe und Absencen. Die Nickkrämpfe hielten nach der stationären Aufnahme etwa eine Woche an, gleichzeitig mit ihrem Abklingen trat ein zunächst uncharakteristischer Husten auf, welcher zwei Tage später keuchhustentypisch wurde. Die Pertussis nahm einen milden Verlauf und klang bereits nach wenigen Tagen wieder langsam ab. Spätere poliklinische Wiedervorstellungen ergaben, daß die Krämpfe nach der Entlassung wieder eingesetzt hatten.

Epikrise: Es entspricht den Beobachtungen anderer Autoren (Hansen und Krömer (26)), daß der Keuchhusten eine gut eingestellte Epilepsie wieder aktivieren kann. In unserem Fall ist die lange Zeitdauer (3 Wochen) vom Wiederaufleben der Krämpfe bis zum Auftreten der typischen Keuchhustenanfälle auffällig. Dies könnte man als eine Folge der antikonvulsiven und sedierenden Therapie ansehen, jedoch spricht die Tatsache, daß einerseits der Husten trotz Weiterbestehens dieser Therapie (sogar mit Erhöhung der Dosis), andererseits im direkten Anschluß an das Abklingen der Krämpfe einsetzte, dafür, daß eine wechselseitige Beeinflussung zwischen Krampfleiden und Keuchhusten bestand in dem Sinne, daß die Hustenanfälle erst dann zum Ausbruch kommen konnten, als die Krampfanfälle aufgehört hatten.

Bei Fall 13 waren die durch einen geburtstraumatischen Schaden bedingten generalisierten epileptischen Anfälle soweit unter Kontrolle gebracht worden, daß nur noch Petit-Mal-Anfälle auftraten. Unter dem Einfluß eines inkubierten Keuchhustens kam es zum Wiederaufleben der großen Anfälle.

Klaus M., geb. 21.5.1959 (Kr.-Bl. Nr. 449/61)
Die Familienanamnese ist unauffällig.
Die Geburt des Kindes erfolgte nach normaler Schwangerschaft am Termin mit einem Geburtsgewicht von 2600 gr. Das Kind hatte sofort geschrieen. Am 3. Lebenstag war das Kind plötzlich blau geworden und hatte eigenartig geschrieen; damals wurde eine Hirnblutung angenommen. In der Folgezeit traten generalisierte epileptische Anfälle auf, welche mit Luminaletten eingestellt wurden, zuletzt mit täglich 3mal 4. Dadurch waren nur noch 3 bis 4 mal täglich Petiti-Mal-Anfälle "wie Erschrecken" aufgetreten. Vier Tage vor der stationären Aufnahme war es zu einem Fieberanstieg auf 39° C gekommen; dabei bestand etwas Husten, welcher nicht keuchhustentypisch war. Beide Geschwister des Kindes litten zu dieser Zeit jedoch an Keuchhusten. Am Vortag der stationären Aufnahme, bei einem erneuten Fieberanstieg bis 39° C wurde das Kind ganz blau, die Arme und Beine waren kalt. Seitdem traten alle paar Stunden generalisierte epileptische Anfälle auf.

Stationäre Aufnahme in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen am 30.5.1961:
Zweijähriger, statisch und geistig kaum entwickelter Junge. Länge 85 cm (Soll 87,5 cm), Gewicht 9,2 kg (Soll 12,6 kg). Das Kind sitzt nicht, der Kopf wird in den Nacken gezogen. Kein Kontakt zur Umwelt, lediglich Schreien und Strampeln bei der Untersuchung. Der Kopf ist flach, mit breiter Gesichtspartie. Die Pupillen reagieren wenig ausgiebig auf Licht. Die Zähne sind auffallend klein. Tonsillen und Rachenring unauffällig, Zunge nicht belegt. Über den unteren Lungenteilen teils trockene, teils grobblasige feuchte Rasselgeräusche. Herz und Abdomen unauffällig; Spontanbabinski rechts, Patellar- und Achillessehnenreflex rechts gesteigert, links nur fraglich auslösbar.
Laborwerte: Blutsenkung 54/95 n.W., Hämoglobin 54 %, Erythrozyten 5,3 Millionen/cmm, Färbeindex 0,5, Leukozyten 8200/cmm, davon in Prozent: Stabkernige 8, Segmentkernige 46, Lymphozyten 39, Monozyten 7. Urinanalyse: Eiweiß negativ, Zucker negativ. Urobilinogen in Kälte negativ, in Wärme positiv. Sediment: Salze.

Verlauf: Unter Beibehaltung der Dosierung der Luminaletten (3mal 4 pro Tag) können während des stationären Aufenthaltes keine Krämpfe mehr beobachtet werden. Mit Pyramidon (3mal 0,1 pro Tag) Entfieberung. Wegen der anzunehmenden Keuchhusteninkubation werden in den ersten drei Tagen je 2 ml Pertussis-Hyperimmunserum verabreicht. Da eine Bronchitis mit einem uncharakteristischen Husten besteht, wird antibiotisch, anfänglich mit Leukomycin (6mal 50 mg pro Tag), in der letzten Woche des stationären Aufenthaltes zusätzlich mit Beromycin (3mal 150 mg pro Tag), behandelt; außerdem Codein-Atropin. Da im gleichen Zimmer ein Kind mit Masern liegt, werden 5,5 ml Gamma-Globulin gegeben. Die Anämie bessert sich unter Eisengaben über 56 % Hämoglobin bei 4,4 Millionen Erythrozyten am 8.6. auf 84 % Hämoglobin bei 4,6 Millionen Erythrozyten, Färbeindex 0,85 am Tag der Entlassung. Das weitere Blutbild am 8.6.: 6600 Leukozyten, davon Basophile 1 %, Eosinophile 3 %, Segmentkernige 46 %, Lymphozyten 47 %, Monozyten 3 %. Urin zum gleichen Termin o.B. Der Husten bleibt etwa zwei Wochen lang uncharakteristisch, danach wird er zunehmend keuchhustentypisch, wobei es zu mittelschweren Anfäl-

len mit Aufziehen kommt. Auch unter Reduzierung der Dosis der Luminaletten auf 4mal 2 pro Tag treten bis zur Entlassung am 24. 6. keine erneuten Krampfanfälle mehr auf. Nach Ablauf eines bzw. zweier Jahre durchgeführte poliklinische Nachuntersuchungen ergaben, daß die Petit-Mal-Anfälle nach der Entlassung wieder eingesetzt hatten.

Zusammenfassung: Bei dem zweijährigen Jungen war die auf einen frühkindlichen Hirnschaden zurückzuführende Epilepsie mit generalisierten Krampfanfällen mit Luminaletten soweit unter Kontrolle gebracht worden, daß nur noch Petit-Mal-Anfälle auftraten. Zusammen mit einem uncharakteristischen Husten, der etwa drei Wochen später keuchhustentypisch wurde, kam es zum Wiederauftreten der generalisierten Krampfanfälle. Der Husten nahm einen milden Verlauf und klang rasch wieder ab, Krämpfe konnten während des stationären Aufenthaltes keine mehr beobachtet werden. Spätere poliklinische Nachuntersuchungen ergaben, daß die Krämpfe nach der Entlassung wieder eingesetzt hatten.

Epikrise: Wie im vorigen Fall ist eine Aktivierung des Krampfleidens durch den Keuchhusten eingetreten. Das späte Einsetzen der typischen Keuchhustenanfälle (uncharakteristische waren schon früher aufgetreten) könnte auch hier als eine Beeinflussung durch die Krämpfe gedeutet werden, wenn auch der zeitliche Zusammenhang nicht so unmittelbar ist wie im vorigen Fall.

Kategorie IV: Vorbestehende Rachitis ohne oder mit klinisch manifester Tetanie

Es wird immer wieder betont, daß bei Krämpfen im Verlaufe eines Keuchhustens an das Manifestwerden einer bis dahin latent gebliebenen Tetanie zu denken sei. Für diesen Gesichtspunkt setzte sich besonders Blühdorn (8) im Jahre 1920 ein. Husler und Spatz (29) rechneten mit 10 %, vor dem Esche (16) fand 20 % spasmophile Beteiligung, Schönberg (50) gar 30 %. Wir fanden eine blutchemisch verifizierbare Tetanie bei 7 Kindern, das sind 9 % unserer Kinder mit Krämpfen. Dabei lag der Serumkalziumwert in 6 Fällen zwischen 7, 0 und 7, 9 mg%, der Phosphatwert zwischen 3, 2 und 6, 5 mg% (Alter der Kinder zwischen 3 und 6 Monaten). Einmal - bei einem siebenmonatigen spanischen Kind - war das Serumkalzium auf 4, 8 mg% abgesunken.
Bei 3 weiteren Kindern lag eine Rachitis vor, ohne Erniedrigung der Serumkalziumwerte.

Wegen der ständigen Gefahr des Umschlags in eine Tetanie wurden diese Fälle in die Kategorie IV mit aufgenommen.

Nach dem klinischen Bild ist eine Differenzierung tetanische Krämpfe - Krämpfe bei PE nicht immer eindeutig zu treffen. Bekanntlich können bei Tetanie neben den Karpopedalspasmen und den Laryngospasmen auch richtige eklamptische Anfälle auftreten, ja sie stellen bei der manifesten Tetanie die am häufigsten zu beobachtende Äußerung der Krampfbereitschaft dar (62). Eine Trennung ist jedoch auch nicht immer angebracht: es ist durchaus denkbar, daß PE und Tetanie gleichzeitig vorliegen. Bei Hypokalzämie dürfen die Krämpfe daher nicht generell als nur tetanischen Ursprungs angesehen werden.

Als Beispiel dafür, daß man trotz bestehender Spasmophilie auch an eine PE denken muß, sei kurz auf einen Fall eingegangen:

Bei einem 4 Monate alten Mädchen (Hilde F., geb. 9.9.1958; Kr.-Bl. Nr. 1502/59), das seit einer Woche Keuchhusten hatte, war es zu generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen gekommen. Bei der Aufnahme bestanden Kraniotabes und rachitischer Rosenkranz. Serum-Ca 7,0 mg%, Phosphat 4,2 mg%. Nach Kalzium-Therapie keine Krämpfe mehr, jedoch trat nach einiger Zeit ein strabismus convergens auf, der vorher nicht bestanden hatte. Er war auch bei einer 7 Monate später durchgeführten poliklinischen Nachuntersuchung noch vorhanden. Hier muß eine Schädigung durch eine PE sehr in Erwägung gezogen werden.

Kategorie V: Zusätzliche infektiöse Schädigung des ZNS während des Keuchhustens

Es handelt sich um 4 Patienten, bei denen als Ursache für die Krämpfe neben einer PE eine zusätzliche infektiöse Schädigung des Gehirns in Frage kommt.

1. Fall:
Monika D., geb. 21.7.1949 (Kr.-Bl. Nr. 1234/57)
Aus der Familienanamnese ist ein Diabetes beim Großvater väterlicherseits bekannt. Der Vater des Kindes war vor drei Jahren an einem Herzmuskelschaden gestorben.
Die Geburt des Kindes erfolgte nach normaler Schwangerschaft als Zangengeburt. Es war lebensfrisch, Geburtsgewicht 3250 gr. Nicht gestillt. Gut gediehen und nie ernstlich krank gewesen. Es sei sehr lebhaft. Als Säugling Vigantol, mit einem Jahr Pockenschutzimpfung.
Zwei Wochen vor der stationären Aufnahme hatte ein anfallsweise auftre-

tender Husten mit Blauwerden, Aufziehen und Erbrechen eingesetzt, welcher jedoch vom Hausarzt nicht sicher für Pertussis gehalten worden war. In der Schule des Kindes zur Zeit Keuchhusten, Masern und wahrscheinlich Windpocken. Sechs Tage vor der Aufnahme leichter Ausschlag am Hals, am folgenden Tag typisches, heftiges Masernexanthem. Es bestand Konjunktivitis, Fieber zwischen 38 und 39° C, am nächsten Tag 40° C. Das Kind trank in dieser Zeit lediglich Obstsäfte. Am Vortag der Aufnahme phantasierte das Kind und war nicht richtig ansprechbar. Vom Hausarzt, welcher den Zustand nicht für sehr ernst hielt, wurde eine Penicillin-Spritze verabreicht. Die Temperatur blieb unvermindert hoch; das Kind ließ den ganzen Tag kein Wasser. In der Nacht trat zunehmende Bewußtlosigkeit ein, die Augen waren weit aufgerissen und zur Decke gerichtet, das Kind lag unbeweglich. Am Morgen Zustand unverändert, Einweisung durch eine hinzugezogene Kinderärztin unter der Diagnose Masernenzephalitis.

Aufnahme in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen am 15. 12. 1956:
7 1/2jähriges Kind, schwerkrank, tief bewußtlos. Es besteht ausgeprägte Nackensteife. Das Masernexanthem ist bereits bräunlich pigmentiert. Die Tonsillen sind klein, mit schleimigem Überzug. Über den Lungen vereinzelt bronchitische Geräusche. Am Herzen außer einer Tachykardie keine Besonderheiten. Leber und Milz nicht vergrößert. Die Blase ist stark gefüllt, beim Kathetern entleert sich viel Urin.
Liquor: klar, Druck leicht erhöht, Pandy zweifach positiv, 111 Zellen/cmm. Alkalireserve 42, 4 Vol%, Cl 426 mg%, Zucker 45 mg%.
Urinanalyse: Eiweiß: Opaleszenz, Zucker negativ, Urobilinogen in Kälte negativ, in Wärme schwach positiv. Diazoreaktion schwach positiv. Sediment: einzelne Leukozyten sowie Salze.

Verlauf: Das Kind war zwei Wochen lang vollkommen bewußtlos, die Extremitäten und das Gesicht waren erstarrt. In den ersten acht Tagen traten mehrmals täglich generalisierte Krampfanfälle auf. Die Ernährung erfolgte mittels Sonde, der Urin wurde durch Katheter entnommen. Medikamentös wurde mit 4mal 0, 5 ml Luminal/die, in den ersten beiden Tagen ferner Chloralhydrat, außerdem Injektionen hochkonzentrierter Traubenzuckerlösungen, Penicillin 200000 E/die, sowie Atropin und Pyramidon 6mal 0, 1 g/die behandelt. Ab dem 11. Tag 3mal 1 Tablette Serpatonil. Die Liquoruntersuchung am 3. Tag ergab normalen Druck, Pandy zweifach positiv, 15 Zellen/cmm, Alkalireserve 47, 1 Vol%, Cl 429 mg%, Zucker 55 mg%. Am 13. Tag des stationären Aufenthaltes trat ein für Windpocken charakteristischer Ausschlag auf. Zur gleichen Zeit setzte Husten ein, welcher zehn Tage später keuchhustentypisch war. In dieser Phase der Krankheit, nach dem Erwachen aus der anfänglich bestehenden zweiwöchigen völligen Bewußtlosigkeit, war das Kind noch 14 Tage lang sehr unruhig und hatte Halluzinationen. Ab der fünften Woche trat langsam Aufhellung des Bewußtseins ein. Blutbild zu diesem Zeitpunkt (30. Tag): 25400 Leukozyten, davon Eosinophile 1 %, Segementkernige 26 %, Lymphozyten 72 %, Monozyten 1 %. Weiterhin laufende Besserung, der Husten nahm an Intensität zu. Ab der 11. Woche häufig Erbrechen, welches auch mit Megaphen und Luminaletten nur schwer zu beeinflussen war. Das Kind war bei der Entlassung am 17. 4. 1957 nach viermonatigem stationä-

ren Aufenthalt sehr affektbetont und unruhig. Es bestand eine Bewegungseinschränkung beider Kniegelenke, der linke Fuß stand in Spitzfußstellung. Husten bestand nicht mehr. Zweimalige Untersuchung des Augenhintergrundes ergab keinen auffälligen Befund. Zu der gewünschten poliklinischen Wiedervorstellung wurde das Kind nicht gebracht.

Zusammenfassung: Während der tiefen Bewußtlosigkeit infolge einer Masernenzephalitis waren bei dem seit zwei Wochen an Pertussis erkrankten Kind die Hustenanfälle gänzlich verschwunden. Mit dem allmählichen Erwachen aus der tiefen Bewußtlosigkeit, das Kind war jetzt sehr unruhig und hatte Halluzinationen, traten sie wieder auf und waren zehn Tage später wieder keuchhustentypisch, einige Tage, bevor das Bewußtsein wieder klar wurde.

Epikrise: In diesem Fall einer Masernenzephalitis wird eine Beeinflussung des Verlaufs eines vorbestehenden Keuchhustens deutlich. Dabei fällt auf, daß die Hustenanfälle während der Phase der Krämpfe und tiefen Bewußtlosigkeit völlig sistierten, parallel zur Besserung des Befindens wieder einsetzten, zunächst uncharakteristisch, mit dem vollständigen Aufhellen des Bewußtseins jedoch pertussiform wurden.

2. Fall:
Renate B., geb. 11.6.1956 (Kr.-Bl. Nr. 281/58)
Die Familienanamnese ist unauffällig.
Schwangerschaft und Geburt des Kindes waren ohne Besonderheiten, Geburtsgewicht 3250 gr. Das Kind hat sofort geschrieen. Kein Ikterus. 4 Wochen gestillt. Statische und sprachliche Entwicklung normal. Mit 1 1/2 Jahren fieberhafter Infekt. Als Rachitisprophylaxe 2mal Vigantol ölig.
Im Ort zur Zeit Pertussis.
Am 13.5.1958 Pockenschutzimpfung, Nachschau am 20.5. ergab keine Besonderheiten. Am Mittag des gleichen Tages fiel das Kind plötzlich um, krampfte mit Armen und Beinen und war 10 Minuten lang bewußtlos. Das Kind fühlte sich heiß an, die Mutter gab ein Fieberzäpfchen. In der Nacht war das Kind unruhig. Am Morgen Temperatur 37° C, das Kind war etwas "krampfig", würgte beim Essen, erbrach aber nicht. Später verweigerte es jede Nahrungsaufnahme. Das Kind hustete an diesem Morgen.

Aufnahme in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen am 21.5.1958:
Fast zweijähriges, blasses Kind, tief benommen. Es besteht deutliche Nackensteife. Mundgeruch nach Aceton. Am rechten musc. deltoideus 2 Impfpusteln in beginnender Eintrocknung, mit rotem Hof. Pupillenreaktion normal. Rachen leicht gerötet, Zunge trocken und weißlich. Vergrößerte Lymphknoten am Hals und in der Leiste tastbar. Lunge und Herz unauffällig, Leber nicht vergrößert. Die Milz überragt den Rippenbogen knapp und ist sehr hart. Reflexverhalten normal, keine Pyramidenbahnzeichen, keine Lähmungen. Es besteht ein feuchter Husten. Während der Untersuchung tritt ein generalisierter tonisch-klonischer Krampf auf von 3 Minuten Dauer.
Liquor: klar, Druck erhöht, Pandy negativ, 19 Zellen/cmm. Alkalireserve 38,5 Vol%, Cl 426 mg%, Zucker 59 mg%.
Laborbefunde: Blutsenkung 15/31 n.W., Hämoglobin 82 %, Erythrozyten 4,7 Millionen/cmm, Färbeindex 0,8. Leukozyten 10800, davon in Prozent:

Eosinophile 3, Stabkernige 5, Segmentkernige 19, Lymphozyten 73. Urinanalyse: Eiweiß negativ, Zucker negativ. Urobilinogen in Kälte schwach positiv, in Wärme positiv. Sediment: vereinzelt Erythrozyten und Leukozyten, ferner amorphe Salze.
Röntgendurchleuchtung des Thorax: keine Besonderheiten.

Verlauf: Im Laufe des ersten Tages vergrößert sich die Area am rechten Deltoideus, es bildet sich eine winzige Nebenpocke. Temperatur 39° C. Einleitung der Therapie mit Megaphen 10 mg/die, welche über die ganze Zeit des stationären Aufenthaltes beibehalten wurde. Ferner Pyramidon 2mal 0,1/die, Aureomycin 4mal 50 mg/die, Infusion von Traubenzucker und 30 mg Decortin/die, ab 3. Tag Decortin per os. Tee wird mit der Sonde zugeführt. Bei anhaltender Bewußtlosigkeit ist die Temperatur am nächsten Tag abgesunken. Am 3. Tag flüchtige Abduzensparese links; der gesamte Deltoideus ist von einer großen Area bedeckt. Ab dem 4. Tag reagiert das Kind auf Anruf, die Impfpusteln beginnen zu verborken. Ab dem 6. Tag stitzt das Kind frei und greift unsicher nach Gegenständen, am gleichen Tag beginnt der Husten, der während der voraufgegangenen Tage uncharakteristisch gewesen war, anfallsartig und keuchhustentypisch zu werden. Am 9. Tag zeigt sich eine vaccinia secundaria n der Innenseite des linken Handgelenks, die Nebenpustel beginnt zu verborken. Ab 10. Tag zur Dämpfung der Hustenanfälle Codein-Atropin, Reduzierung der Decortin-Dosis auf 25 mg, ab 15. Tag 10 mg, ab 19. Tag 5 mg/die. Die Hustenanfälle nehmen langsam ab, in der 4. Woche treten sie nur mehr vereinzelt auf, das Kind ist in seinem Verhalten unauffällig, ist freundlich und spielt; das Megaphen wird abgesetzt. Die Borken sind alle abgefallen. Bei der Entlassung am 23.8.1958 bestehen keine Relikte.

Zusammenfassung: Das knapp zweijährige Kind war am 8. Tag nach der Pockenschutzimpfung an einer leichten Impfenzephalitis erkrankt. Gleichzeitig bestand ein uncharakteristischer Husten, der mit dem Abklingen der Bewußtlosigkeit anfallsartig wurde und einen keuchhustentypischen Charakter annahm.

Epikrise: Auffällig bei diesem Fall ist wieder der unmittelbare zeitliche Zusammenhang zwischen dem Abklingen der nicht durch den Keuchhusten bedingten zerebralen Erscheinungen und der Entwicklung des vorher uncharakteristischen Hustens zu pertussiformen Hustenanfällen.

3. Fall
Rainer F., geb. 25.12.1959 (Kr.-Bl. Nr. 1034/62)
Die Familienanamnese ist unauffällig.
Die Geburt des Kindes erfolgte im 7. Monat der sonst normalen Schwangerschaft. Aufzucht sechs Wochen lang in der Couveuse. Kurz nch der Entlassung trat eine Pneumonie auf, welche nochmaligen stationären Aufenthalt von 4 Wochen notwendig machte. Später traten einigemale Anginen auf, mit eineinhalb Jahren ziemlich schwere Masern, einige Tage stationäre Behandlung. Sonst gesund, Essen und Trinken gut, das Kind läuft mit jetzt 18 Monaten noch nicht. Rachitisprophylaxe zweimal als Vigantolstoßbehandlung. Im ersten Lebensjahr zweimalige Impfung nach Salk gegen Poliomyelitis. Seit zwei Wochen vor der stationären Aufnahme besteht ein Keuchhusten

mit mittelschweren Anfällen. (Kinder in der Nachbarschaft und beide Geschwister zur selben Zeit ebenfalls Keuchhusten). Fünf Tage vor der stationären Aufnahme Schluckimpfung gegen Poliomyelitis, am folgenden Tag war das Kind unleidig und aß nicht mehr richtig. Tags darauf Fieber von 40° C. Am Vortag der Klinikaufnahme erbrach das Kind, wurde zunehmend müder und war schließlich nicht mehr ansprechbar.

Aufnahme in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen am 6. 6. 1962: Zweieinhalbjähriger, somnolenter Junge. Länge 95 cm (Soll 91 cm), Gewicht 12,7 kg (Soll 14,3 kg). Es besteht deutliche Zyanose, Schlaffheit der Muskulatur und leichte Exsikkose. Foetor nach Aceton. Kopf äußerlich unauffällig, Pupillenreaktionen normal, Augenhintergrund und Trommelfell o. B. Tonsillen stark vorspringend, gerötet, schleimig belegt, mit einzelnen Stippchen. Zunge dick grünlich belegt. Am Kieferwinkel Lymphknoten tastbar. Über allen Lungenteilen grob- bis feinblasige klingende Rasselgeräusche. Röntgendurchleuchtung: Verdacht auf spezifischen Prozeß im rechten Mittelgeschoß mit bronchogener Streuung. Über der Herzspitze leises Systolikum. Leber 1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, nicht druckempfindlich, Milz nicht vergrößert. Die Extremitäten sind schlaff. Es besteht kein Meningismus. Von den Reflexen sind nur die Bauchhautreflexe schwach auszulösen.
Liquor: klar, Pandy positiv, 8 Zellen/cmm. Alkalireserve 23,6 mval, Cl 107 mval, Zucker 64 mg%.
Laborbefunde: Blutsenkung 13/35 n. W., Erythrozyten 5,00 Millionen/cmm. Leukozyten 16000/cmm, davon in Prozent: Stabkernige 12, Segmentkernige 43, Lymphozyten 45. Antistreptolysintiter 12 E. Blutzucker 73 mg%.
Serum: Alkalireserve 26,7 mval, Cl 83 mval, K 4,6 mval, Na 126 mval, Ca 8,7 mg%, P 3,4 mg%.
Urinanalyse: Eiweiß negativ, Zucker negativ, Sediment: 3 bis 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld, Schleim. Urobilinogen in Kälte negativ, in Wärme positiv. Im Nasen- und Rachenabstrich fanden sich keine pathogenen Erreger; Tuberkulinprobe nach Moro negativ.

Verlauf: Einleitung der Behandlung mit 0,1 Pyramidon und 150000 E Penicillin alle drei Stunden, 2mal 10 Tropfen Verophen/die, sowie 3mal 1/2 Tablette Neoteben und 2mal 150 mg Didrothenat/die wegen des Verdachtes auf einen spezifischen Lungenprozeß. Bis zum 6. Tag Sondenernährung. Ab 3. Tag Behandlung mit 4mal 10 mg Decortin und 0,5 g Chloramphenicol-Saft/die. Am folgenden Tag klang die anfänglich immer noch bestehende Somnolenz ab und das Bewußtsein hellte auf. Die in der ersten Woche in einer Häufigkeit von etwa 20/die aufgetretenen Hustenanfälle nahmen rasch ab und waren nach Ablauf der zweiten Woche gänzlich verschwunden. Der Verdacht auf einen spezifischen Prozeß der Lunge konnte fallengelassen werden, da sowohl die Tuberkulinproben nach Moro bis 10 mg als auch die mikroskopische und kulturelle Untersuchung und der Tierversuch von Liquor und Magensaft mehrfach negativ ausfielen. Außerdem ergab die röntgenologische Verlaufskontrolle eine rasche Rückbildung. Aus Blut, Liquor, Stuhl und Rachenspülwasser konnten auch bei mehrfacher Untersuchung keine Poliomyelitisviren isoliert werden.
Als Relikt des am zweiten Tage des stationären Aufenthaltes aufgetretenen rechtsbetonten Krampfanfalls fiel einige Wochen lang eine Bewegungsarmut

des rechten Armes und Beines auf, welcher, als das Kind aufstehen konnte, eine Ataxie dieser Gliedmaßen entsprach. Bei der Entlassung nach 5 Wochen stationären Aufenthaltes bestand lediglich noch eine Unsicherheit beim Gehen und ein leichter grobschlägiger Tremor der rechten Hand beim Greifen. EEG nach der Entlassung am 23.7.1962 unauffällig. Poliklinische Nachuntersuchung am 20.9.1962 ergab völlige Rückbildung der neurologischen Symptome.

Zusammenfassung: Bei einem zweimal nach Salk gegen Poliomyelitis geimpften und seit zwei Wochen an Keuchhusten erkrankten 2 1/2jährigen Jungen trat am Tag nach der Schluckimpfung Fieber und zunehmende Somnolenz auf; dazu kam am 2. Tag der stationären Behandlung ein rechtsbetonter Krampfanfall, dessen Relikt später in einer Ataxie des rechten Armes und Beines bestand, welche sich aber vollständig zurückbildete. Die Hustenanfälle waren während der Phase der Bewußtseinstrübung und einige Tage danach gleich häufig und nahmen dann langsam ab.

Epikrise: Trotz der vorausgehenden zweimaligen Impfung nach Salk und dem wiederholt negativen Untersuchungsergebnis auf Poliomyelitisviren ist nicht auszuschließen, daß es sich bei der Somnolenz und dem rechtsbetonten Krampfanfall um eine Schädigung durch das Poliomyelitisvirus im Gefolge einer Schluckimpfung handelte. Daneben ist auch eine Keuchhustenenzephalopathe möglich. Eine Beeinflussung der Hustenanfälle war nicht zu registrieren, sie waren während der Phase der Bewußtseinstrübung häufig und hielten danach noch einige Tage unverändert an.

4. Fall
Waltraud H., geb. 6.10.1961 (Kr.-Bl. Nr. 2347/63)
Die Familienanamnese ist unauffällig.
Die Geburt des Kindes erfolgte nach unauffälliger Schwangerschaft mit einem Geburtsgewicht von 3400 gr. 14 Tage gestillt, danach Zweidrittelmilch. Mit 13 Monaten konnte das Kind gehen, wenig später sprechen. Bisher nie ernstlich krank. Impfungen gegen Poliomyelitis als Schluckimpfung und gegen Pocken. Zur Rachitisprophylaxe mehrmals Vigantol. Im Ort zur Zeit Keuchhusten, beide Geschwister hatten im Oktober 1963 Keuchhusten. Der Vater hatte 6 Wochen, beide Schwestern 2 Wochen vor der stationären Aufnahme des Kindes Mumps.
Anfang Oktober vom Hausarzt Spritze gegen Keuchhusten wegen der Erkrankung der Schwestern, eine Woche später trat jedoch auch bei ihr ein mittelschwerer Keuchhusten auf. Seit 31.10. kaum mehr Husten. Am folgenden Tag leichte Temperaturerhöhung, am nächsten Tag Temperatur 39,6° C und tonisch-klonischer Krampfanfall von 5 bis 10 Minuten Dauer, wobei das Kind einnäßte. In den folgenden Tagen war das Kind noch sehr unruhig und hatte leichtes Fieber. Am Tag der Aufnahme wurde das Kind nach dem Wasserlassen plötzlich blaß und verdrehte die Augen, war jedoch ansprechbar.

Aufnahme in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen am 6.11.1963:
Zweijähriges eutrophes Mädchen. Länge 88 cm (Soll 86 cm), Gewicht 12,4 kg (Soll 12,7 kg). Es besteht geringgradiger Meningismus, keine Bewußtseinstrübung. Kopf äußerlich unauffällig, Pupillenreaktionen nor-

mal. Zunge weißlich belegt, Rachenring nicht gereizt. Am Kieferwinkel reichlich Lymphknoten zu tasten, ebenso am Hals. Herz, Lunge und Abdomen ohne pathologischen Befund. Reflexverhalten normal.
Liquor: etwas trüb, Druck nicht erhöht, Pandy positiv, 382 Zellen/cmm. Cl 120 mval, Zucker 35 mg%.
Laborbefunde: Blutsenkung 3/7 n. W., Hämoglobin 10, 4 g%, Erythrozyten 4, 98 Millionen/cmm, Hb_E 20, 9 gammagamma. Leukozyten 17000/cmm, davon in Prozent: Eosinophile 1, Stabkernige 1, Segmentkernige 24, Lymphozyten 63, Monozyten 11. Dabei starke Hypochromasie, leichte Polyzytose und starke Anisozytose der Erythrozyten; vereinzelt Targetzellen und Elliptozyten.
Urinanalyse: Eiweiß negativ, Zucker negativ. Sediment: 3 bis 4 Leukozyten pro Gesichtsfeld, Epithelien, Salze. Urobilinogen in Kälte negativ, in Wärme positiv. Aceton schwach positiv.

Verlauf: Einleitung der Behandlung mit 4mal 0, 1 Pyramidon, 4mal 250 mg Leukomycin und 4mal 8 Tropfen Verophen pro Tag. Das Kind war in den ersten Tagen recht matt, während der Zeit bestand gelegentlich uncharakteristischer Husten. Mit der nach drei bis vier Tagen einsetzenden zunehmenden Erholung wurden die Hustenanfälle häufiger, nahmen wieder keuchhustentypischen Charakter an und endeten mit Erbrechen.
Die Untersuchungen des Serums auf Mumpsantigen ergaben am 8. 11. positiven Ausfall bei einem Titer von 1:10, fraglich positiv bei 1:20. Am 14. 11. positiven Ausfall bei einem Titer von 1:160. Adenogruppen-Antigen bei beiden Untersuchungen negativ; auf Affennierenzellen kein Wachstum eines vermehrungsfähigen Agens. Im Liquor kein Wachstum von Bakterien. EEG am 6. Tag nach der stationären Aufnahme unauffällig. Urin am 8. Tag: Eiweiß negativ. Sediment: 1 bis 2 Leukozyten pro Gesichtsfeld, ferner Epithelien und massenhaft Kalziumoxalatkristalle.
Wegen des auffälligen roten Blutbildes wurde eine Analyse des Hämoglobins durchgeführt, welche einen Anteil von 0, 5 % HbF und 1, 3 % HbA_2 ergab, außerdem lag eine normale Aktivität der Glukose - 6 - Phosphat - dehydrogenase vor. Somit war kein Anhalt für eine Hämoglobinopathie oder Thalassämie gegeben.
Bei der Entlassung am 14. 11. 1963 nach 9 Tagen stationären Aufenthaltes war das Kind unauffällig, es bestand jedoch noch pertussiformer Husten. Während eines erneuten stationären Aufenthaltes im Januar 1964 (Kr. -Bl. Nr. 81/64) wegen einer Tracheobronchitis war wieder harter keuchhustentypischer Husten zu beobachten. Neurologische oder psychische Schäden durch die Vorkrankheit fanden sich nicht.

Zusammenfassung: Bei einem zweijährigen, seit etwa vier Wochen an Keuchhusten erkrankten Mädchen kam es mit einem Temperaturanstieg zu einem Krampfanfall mit nachfolgender mehrtägiger Krampfbereitschaft und Unruhe; in den ersten Tagen des stationären Aufenthaltes war das Kind sehr matt. Als Ursache war eine Mumpsmeningoenzephelitis anzunehmen, die wegen voraufgegangener Erkrankungen des Vaters und beider Schwestern durchgeführten Komplementbindungsreaktionen hatten einen Titeranstieg von 1:10 auf 1:160 ergeben. Mit zunehmender Besserung des Befindens wurde der in der Phase der zerebralen Beeinträchtigung seltene und uncharakteristische Husten häufiger und pertissiform.

Epikrise: In diesem Fall fällt wieder auf ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Eintritt der durch eine Mumpsmeningoenzephalitis bedingten zerebralen Erscheinungen und der Abschwächung der Keuchhustenanfälle, welche wieder häufiger und pertussiform wurden mit der Besserung der zerebralen Beeinträchtigung.

Kategorie VI: Schädel-Hirn-Trauma während des Keuchhustens.

Allen drei hier aufgeführten Fällen ist gemeinsam, daß die Kinder während eines zunächst ohne neurologische Komplikationen verlaufenen Keuchhustens ein Kopftrauma erlitten. In allen drei Fällen traten daraufhin Krämpfe auf. Bei Fall 2 handelt es sich um den in der Einleitung beschriebenen.

1. Fall:
Egon Th., geb. 21.2.1951 (Kr.-Bl. Nr. 1099/54)
Die Familienanamnese ist unauffällig.
Die Geburt des Kindes erfolgte als Klinikentbindung nach normaler Schwangerschaft zum Termin mit einem Geburtsgewicht von 2600 g. Keine Gelbsucht. 3 Monate gestillt. Entwicklung normal, angeblich nie ernsthaft krank gewesen. Mit einem Jahr laufen gelernt. Gegen Pocken geimpft. Zur Rachitisprophylaxe zweimal Vigantol als Stoßbehandlung.
Seit viereinhalb Wochen besteht Keuchhusten mit 4 bis 5 typischen Anfällen am Tag. Seit einer Woche Schnupfen. Im Ort zur Zeit Keuchhusten, ferner Enzephalitiden unklarer Genese.
Am Vortag der stationären Aufnahme vormittags um 11 Uhr schlug dem Kind ein Zimmermannsbalken vor die Stirn. Das Kind fiel um und weinte, war aber nicht bewußtlos. Am frühen Nachmittag Fieber von 39,6° C. In der Nacht trotz Fieberzäpfchen weiterhin Fieber, im Schlaf weinte und zuckte das Kind. Gegen Morgen tonischer Krampf, vom Arzt wurde eine Penizillinspritze verabreicht. Um 7 Uhr fünfminütiger Krampf mit den Armen, dabei Augen verdreht; danach war das Kind müde und apathisch. Um 11 Uhr erneuter Krampf, jetzt mit Zyanose und Apnoe. Einweisung unter Verdacht auf Enzephalitis. Auf der Fahrt in die Klinik 15minütiger Krampfanfall.

Aufnahme in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen am 24.11.1954: Dreieinhalbjähriger, schwerkranker, somnolenter Junge. Zuckungen der Arme, konvulsive Bewegungen, motorische Unruhe. Gelegentlich abgeschwächte Keuchhustenanfälle. Ab und zu Blutung aus der Nase, besonders nach Schreien und Husten (nach Angaben der Mutter zu Beginn der Keuchhustenerkrankung auch schon einmal Nasenbluten). Größe des Kindes 88 cm (Soll 91 cm), Gewicht 13,5 kg (= Sollgewicht). Am Kopf periokuläre Schwellung beidseits, Blutkrusten am Nasenorificium. Rachen gerötet, Tonsillen etwas vergrößert und zerklüftet. Zungenbändchen lädiert, Foetor ex ore. Über der Lunge Pfeifen und Giemen im In- und Exspirium sowie grob- und mittelblasige Rasselgeräusche. Herz und Abdomen unauf-

fällig. Reflexe seitengleich auslösbar, Babinski beidseits negativ, Gordon und Oppenheim rechts positiv; keine Nackensteife.
Liquor: klar, Druck erhöht, Pandy negativ, 2 Zellen/cmm. Alkalireserve 44,3 Vol%, Cl 410 mg%, Zucker 74 mg%.
Laborbefunde: Blutsenkung 4/10 n.W., Hämoglobin 80 %, Erythrozyten 4,4 Millionen/cmm, Färbeindex 0,9. Leukozyten 6200/cmm, davon in Prozent: Eosinophile 1, Stabkernige 2, Segmentkernige 45 (mit toxischen Granulationen), Lymphozyten 48, Monozyten 4.
Urinanalyse: Eiweiß negativ, Zucker negativ. Sediment: einige Leukozyten im Gesichtsfeld, ferner hyaline Zylinder.
Röntgenaufnahme des Schädels in zwei Ebenen: kein Anhalt für eine Knochenverletzung.

Verlauf: Kurz nach der Einweisung trat noch einmal ein generalisierter tonisch-klonischer Krampf auf. Die Behandlung wurde eingeleitet mit Chloralhydrat. Wegen des remittierenden Fiebers mit Temperaturspitzen bis über 39° C wurde Pyramidon eingesetzt. In den ersten Tagen bestand eine Dyspepsie mit dünnen schleimigen Stühlen, die bakteriologische Untersuchung ergab keine Dyspepsiecoli, Typhus-, Paratyphus- oder Ruhrerreger. Durch Gabe von Carbo-Guanizil (4mal 1/die) keine Besserung, erst nach Einsetzen von Chloramphenicol ab dem 4. Tag (6mal 50 mg/die) schlagartig Aufhören der Durchfälle und Entfieberung. Der Husten war während der ganzen Zeit zwar anfallsartig, jedoch waren die Anfälle leicht und ohne nachfolgendes Erbrechen. Ab dem 6. Tag nahmen sie stetig ab und waren bei der Entlassung eine Woche später am 7.12.1954 praktisch verschwunden. Neurologische Relikte der Krampfanfälle waren nicht zu beobachten; ebenso ergab eine poliklinische Nachuntersuchung 3 Monate nach der Entlassung keine Auffälligkeiten.

Zusammenfassung: Bei dem seit 4 1/2 Wochen an Keuchhusten erkrankten 3 1/2jährigen Jungen war es zu einem Schädel-Hirn-Trauma gekommen, in dessen Gefolge insgesamt fünf tonisch-klonische Krampfanfälle auftraten. Gleichzeitig bestand eine Dyspepsie. Die Keuchhustenanfälle waren gleich stark und häufig wie vor der stationären Aufnahme und nahmen nach einer Woche langsam ab. Die Entlassung erfolgte bei Wohlbefinden.

Epikrise: Als Ursache für die Krampfanfälle ist das Schädeltrauma, der Keuchhusten und auch die Dyspepsie zu diskutieren. Eine endgültige Differenzierung ist nicht möglich. Eine Beeinflussung der Hustenanfälle war nicht zu erkennen, wobei zu bedenken ist, daß der Keuchhusten nach 4 1/2-wöchiger Dauer wahrscheinlich bereits im Abklingen war.

2. Fall:
Adelheid D., geb. 3.6.1959 (Kr.-Bl. Nr. 763/62)
Die Familienanamnese ist unauffällig.
Die Geburt des Kindes erfolgte zum Termin nach normaler Schwangerschaft mit einem Geburtsgewicht von 3750 g. 3 Monate gestillt. Mit einem Jahr habe das Kind Laufen gelernt. Mit 2 Jahren Lungenentzündung. Impfung gegen Pocken und Diphtherie.
Seit vier Wochen besteht Keuchhusten (im Ort zur Zeit Keuchhusten, ein zehn Monate alter Bruder hatte vor kurzem Keuchhusten). Das Kind hatte

dabei häufig erbrochen, war jedoch sonst munter gewesen. Am Tag vor der stationären Aufnahme vormittags um 10 Uhr war es mit dem Kopf gegen eine eiserne Schwelle gefallen, jedoch nicht bewußtlos gewesen und gleich wieder aufgestanden. Tagsüber unauffällig, in der Nacht sehr unruhig. Am Morgen trat ein Krampfanfall auf, weswegen Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus erfolgte. Dort trat erneut ein Krampfanfall auf, daraufhin Verlegung hierher.

Aufnahme in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen am 22. 4. 1962:
Fast dreijähriges eutrophes Mädchen. An der Stirn oberflächliche Schürfwunde und großes Hämatom. Kopf äußerlich sonst unauffällig. Pupillenreaktionen und Augenhintergrund normal. Es besteht ein strabismus divergens, welcher sich bei Aufmerksamkeit verringert. Rachenring ohne Reizung. Über den Lungen beidseits mittel- bis grobblasige feuchte Rasselgeräusche. Herz unauffällig, die Leber überragt den Rippenbogen um 2 bis 3 Querfinger; Milz nicht vergrößert. Reflexe seitengleich, Babinski beidseits positiv. Kein Meningismus.
Liquor: klar, Druck erhöht (Kind schreit), Pandy negativ, 3 Zellen/cmm. Alkalireserve 22,8 mval, Cl 122 mval, Zucker 79 mg%.
Laborbefunde: Hämoglobin 14,6 g%, Erythrozyten 4,56 Millionen/cmm, Leukozyten 19800/cmm, davon in Prozent: Stabkernige 2, Segmentkernige 40, Lymphozyten 53, Monozyten 5.
Urinanalyse: Eiweiß negativ, Zucker negativ. Sediment: 0 bis 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld; Urobilinogen in Kälte negativ, in Wärme positiv. Sulkowitch zweifach positiv. Calciumcarbonat-Kristalle.

Verlauf: Bei der Ankunft in der Klinik trat ein rechtsbetonter Krampfanfall mit Zyanose auf, welcher sich nach einer halben Minute löste. Im Verlaufe der ersten vierundzwanzig Stunden des stationären Aufenthaltes wiederholten sich die Krampfanfälle insgesamt zwanzig mal, wobei sie regelmäßig in einen für Keuchhusten nicht typischen Hustenanfall oder in einzelne Hustenstöße ausliefen. Trotz sedierender und antikonvulsiver Behandlung mit 3mal 1/2 Tabl. Zentropil, 3mal 15 Tropfen Verophen und 2mal 4 Teilstriche Luminal/die, sowie Decortin in anfänglich hoher Dosierung (40 mg pro Tag), traten die Krampfanfälle in den ersten Tagen noch mehrmals auf, wobei sie jedesmal in Husten endeten. Typische, isoliert auftretende Keuchhustenanfälle waren nicht zu beobachten. Antibiotisch wurden 4mal 250 mg Leukomycin und 4mal 1 Tabl. Oratren pro Tag verabreicht; ferner Vitamin C, Synkavit und Pyramidon. Im weiteren Verlauf konnten 4 bis 12 Hustenattacken pro Tag registriert werden, welche nun wieder das für Keuchhusten typische Bild zeigten. Am 10. Tag kam es noch einmal isoliert zu einem generalisierten tonisch-klonischen Krampf. Der Liquor ergab: klar, Druck normal, Pandy negativ, 1 Zelle/cmm. Alkalireserve 23,2 mval, Cl 120 mval, Zucker 65 mg%. Das am 13. Tag angefertigte EEG zeigte eine linksbetonte Allgemeinveränderung (Verlangsamung der Aktivität und hochgespannte Deltawellen) ohne umschriebenen Fokus. Bei zunehmender Besserung des Zustandes mit allmählichem Rückgang der Hustenanfälle wurden die sedierenden Medikamente und das Decortin ausschleichend abgesetzt. Entlassung nach 4 Wochen des stationären Aufenthaltes am 19. 5. 1962 ohne neurologische Relikte in gutem Allgemeinzustand. Kontroll-EEG 3 Wochen später ohne pathologischen Befund.

Zusammenfassung: Das seit 4 Wochen an Pertussis erkrankte knapp dreijährige Mädchen stürzte mit dem Kopf gegen eine eiserne Schwelle. Die in der Folge auftretenden Krampfanfälle liefen regelmäßig in kurze uncharakteristische Hustenstöße aus. Als das Kind nicht mehr krampfte, nahmen die Hustenanfälle wieder keuchhustentypischen Charakter an und nahmen an Zahl und an Stärke zu.

Epikrise: Bei diesem Fall ist wieder eine Beeinflussung des Keuchhustenverlaufes durch eine zerebrale Schädigung zu beobachten, wobei der unmittelbare Übergang der Krämpfe in Husten besonders auffällig ist. Man gewinnt den Eindruck einer Korrespondenz zwischen Husten- und Krampfanfällen, wobei während der Phase der Krämpfe die Hustenanfälle umgewandelt sind in Krampfanfälle, und erst am Ende des jeweiligen Krampfes kommt dann der Husten noch etwas zum Durchbruch.

3. Fall:
Gabriele H., geb. 8.5.1961 (Kr.-Bl. Nr. 297/63)
Die Familienanamnese ist unauffällig.
Die Geburt des Kindes erfolgte nach normaler Schwangerschaft termingerecht, jedoch mit vorzeitigem Blasensprung, mit einem Geburtsgewicht von 3300 g. Zwei bis drei Tage mäßiger Ikterus. Vier bis sechs Wochen voll gestillt, danach teilgestillt. Bisher nie krank gewesen. Rachitisprophylaxe als dreimalige Vigantolstoßbehandlung. Impfung dreimal mit Tri-Virelon, ferner Pockenschutzimpfung.
Eine fünfjährige Schwester hat seit 5 bis 6 Wochen Keuchhusten.
Fünf Tage vor der stationären Aufnahme war das Kind mit dem Kopf gegen ein Stuhlbein gefallen. Es war daraufhin etwas benommen und schlief eine halbe Stunde. Danach 2 Tage unauffällig. Zwei Tage vor der Aufnahme in die Klinik morgens zehnminütiger generalisierter Krampf, der sich mittags wiederholte. Am nächsten Tag wieder unauffällig, am Tag der Aufnahme morgens und mittags jedoch erneut wieder zwei Krampfanfälle.

Aufnahme in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen am 10.2.1963:
Eindreiviertel jähriges Mädchen, freundlich und zugewandt. Länge 84,3 cm (Soll 83,3 cm), Gewicht 10,9 kg (Soll 12 kg). Kopf äußerlich unauffällig, Pupillenreaktionen normal. Rachen leicht gerötet, Tonsillen etwas vergrößert. Am Hals einzelne Lymphknoten zu tasten. Herz und Lunge unauffällig. Abdomen weich, Leber und Milz nicht vergrößert. Reflexverhalten normal, kein Meningismus. Das Kind hustet hin und wieder pertussiform, genaue Angaben über das erste Auftreten des Hustens können nicht erhalten werden.
Laborbefunde: Blutsenkung 12/31 n.W., Hämoglobin 13 g%, Erythrozyten 4,7 Millionen/cmm. Leukozyten 30000, davon in Prozent: Stabkernige 1, Segmentkernige 28, Lymphozyten 69, Monozyten 2.
Urinanalyse: Eiweiß negativ, Zucker negativ. Aceton schwach positiv, Sulkowitch negativ. Sediment: 0 bis 2 Leukozyten pro Gesichtsfeld.

Verlauf: Einleitung der Behandlung mit täglich 5mal 5 Tropfen Verophen, 5mal 50 mg Achromycin und 5mal 200 mg Cebion. Während der stationären Behandlung traten keine Krampfanfälle mehr auf, die Hustenanfälle nahmen vom 4. Tag an kontinuierlich ab. Ein am 8. Tag angefertigtes EEG war ohne pathologischen Befund. Die Entlassung konnte bereits am 10. Tag,

am 20. 2. 1963, erfolgen, die Hustenanfälle traten nur noch gelegentlich auf. Ein Kontroll-EEG und eine poliklinische Nachuntersuchung 9 Monate später ergaben ebenfalls keinen pathologischen Befund.

Zusammenfassung: Bei dem seit einer nicht genau bekannten Zeit an Keuchhusten erkrankten 1 3/4jährigen Mädchen war es zu einem Schädel-Hirn-Trauma gekommen. Nach einer Latenz von zwei Tagen traten generalisierte Krampfanfälle auf. Während des stationären Aufenthaltes konnten keine mehr beobachtet werden; die Keuchhustenanfälle nahmen rasch an Zahl ab. Das EEG und ein nach neun Monaten angefertigtes Kontroll-EEG ergaben keine Schädigung.

Epikrise: Die Genese der Krämpfe ist nicht eindeutig zu klären. Neben dem Trauma ist, besonders auch wegen der einige Tage dauernden Latenz, eine Pertussisenzephalopathie zu diskutieren. Ein Einfluß auf die Hustenanfälle war nicht zu beobachten, wobei erschwerend in der Beurteilung hinzukommt, daß die Krampfanfälle vor der stationären Aufnahme auftraten und somit eine eventuelle vorhandene Einwirkung auf den Keuchhusten sich der klinischen Beobachtung entzog.

In einer Reihe von Fällen unseres Krankengutes wird eine Beeinflussung des Keuchhustenverlaufes durch zerebrale Schädigungen (vorbestehende Epilepsie: Fall 12 und 13 aus Kategorie III, infektiöse Schädigung des ZNS: Fall 1, 2 und 4 aus Kategorie V, Schädel-Hirn-Trauma: Fall 2 aus Kategorie VI) deutlich. Im folgenden Teil der Arbeit soll versucht werden, eine Erklärung dieses Phänomens zu geben, unter Zugrundelegen der in der Literatur geäußerten Ansichten über Pathogenese und Mechanismus des Keuchhustenanfalls und der zerebralen Komplikationen der Pertussis.

3. Teil

WECHSELBEZIEHUNGEN ZWISCHEN KEUCHHUSTEN UND ERKRANKUNGEN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS

Es sei zunächst eine Literaturübersicht über die bei PE anzutreffenden pathologisch-anatomischen Veränderungen vorangestellt.

1.) Bis zur Jahrhundertwende wurden die zerebralen Erscheinungen auf Blutungen des Gehirns und seiner Häute zurückgeführt, wobei die einen Autoren mehr massive Blutungen (z. B. Hockenjos (27)), die anderen mehr Punktblutungen (Purpura cerebri) (z. B. Vidal (61)) als Ursache der Krämpfe anschuldigten. Neben der rein mechanistischen Auffassung der Zerreißung von Gefäßen, wie sie diese Autoren hatten, wurde schon früh eine toxische Schädigung der Gefäßwand diskutiert (Valentin (60), May (34)).

2.) Neurath (40) gelangte 1904 zu dem Ergebnis, daß die Blutungen nicht die früher angenommene Bedeutung haben konnten, da sie sich nur verhältnismäßig selten nachweisen ließen. Nach seiner Ansicht waren meningitische Veränderungen der wesentlichere Befund: fast immer fanden sich Ödem, Hyperämie und rundzellige Infiltrate der Hirnhäute. Er faßte seine pathologisch-anatomischen Befunde unter dem Begriff Meningitis simplex serosa zusammen. Im Gehirn fand er Hyperämie und perivaskuläre Rundzellinfiltrate.

3.) Im Jahre 1924 veröffentlichten Husler und Spatz (29) ihre Ergebnisse histologischer Untersuchungen am Keuchhustengehirn. Sie fanden Nekrobiosen in den oberflächlichen Rindenschichten des Großhirns, wobei sich die Ganglienzellen mit Anilin homogen rot anfärbten im Sinne der homogenisierenden Degeneration von Spielmeyer (54). Die Veränderungen waren besonders im ins Ammonshorn hineinziehenden Rindengrau anzutreffen, in geringerem Umfang in der Hippocampusrinde und der Fascia dentata. Als Ursache für die Schäden nahmen Husler und Spatz eine direkte toxische Alterierung der betroffenen Gehirnsubstanz an.

4.) In der folgenden Zeit wurden die morphologischen Veränderungen, wie sie Husler und Spatz beschrieben hatten, mehrfach bestätigt. In der Deutung der Befunde ergaben sich jedoch neue Gesichtspunkte. Spielmeyer (54) konnte 1929 bei intrazerebralen Gefäßverschlüssen (Arteriosklerose, Embolie, Thrombose) und Krampfkrankheiten (z.B. Schwangerschaftseklampsie, genuine Epilepsie) die gleichen Schädigungen des Gehirnparenchyms feststellen, er kommt daher zu dem Schluß, daß die Veränderungen beim Pertussisgehirn Folgen lokaler funktioneller Kreislaufstörungen sind. Diese Theorie wird noch gestützt durch die Tatsache, daß die Schäden besonders an Orten mit mangelhafter Gefäßversorgung lokalisiert sind. Nach Spielmeyers Ansicht greifen die Toxine des Keuchhustenbakteriums nicht direkt am Ort der Ganglienzellnekrosen an, sondern sie üben ihre Wirkung auf dem Umweg über die Gefäße aus, indem sie entweder an den Regulationszentren der Gehirn- und Meningealgefäße, oder aber am Gefäßnervensystem selbst angreifen.
Yamaoka (65) fand bei seinen im gleichen Jahr durchgeführten Untersuchungen die gleichen Veränderungen wie Spielmeyer und schließt sich seiner Erklärungstheorie an.
Singer (52) weist auf Grund seiner ebenfalls im Jahre 1929 veröffentlichten Forschungsergebnisse auf die Bedeutung der Blutungen hin, welche er in allen seinen Fällen beobachten konnte. Ansonsten fand auch er ischämisch-degenerative Prozesse, als Ursache beider Phänomene sind auch nach seiner Ansicht funktionelle Kreislaufstörungen anzusehen.

5.) 1925 hatte Neubürger (38) die Gehirnbefunde als Folge einer Luftembolie durch Zerreißung der Alveolarwände aufgefaßt, später rückte er jedoch von dieser Theorie wieder ab, da keine weiteren Fälle zur Beobachtung kamen, und schloß sich der Spielmeyerschen Erklärung an.

6.) Echte Keuchhustenmeningitis wurde nur sehr vereinzelt beschrieben (Amitrano (1), Schönberg (50)), ebenso echte Enzephalitis (Askin und Zimmermann (4), Woolf und Caplin (64), Dolgopol (11)). Es herrscht heute die Auffassung vor, daß diese Veränderungen bakteriellen oder viralen Superinfektionen zuzuschreiben sind.

7.) Verschiedene amerikanische Autoren (Habel u. Lucchesi (22), Dolgopol (11), Litvak u.a. (31)) konnten als häufigsten Befund ein diffuses Gehirnödem feststellen, ferner Ganglienzelluntergänge, multiple Petechien, lymphozytäre Infiltrationen um Venen und Kapillaren, kleine subarachnoidale Hämorrhagien, auch Sinus- und Venenthrombosen. Entzündliche Veränderungen konnten nur als ausgesprochene Seltenheit beobachtet werden, sie dürften nach der übereinstimmenden Ansicht der Forscher nur einen Nebenbefund darstellen (Superinfektion) und für das Zustandekommen einer PE ohne Bedeutung sein.

8.) In neuester Zeit wurden die Befunde Ödem, Hyperämie und Blutungen auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke zurückgeführt, in deren Gefolge es zu Krämpfen kommt, welche dann ihrerseits erst die Sauerstoffmangelschäden im Gehirn hervorrufen. (Orthner und Zobel (42), Arendt (3)).

Pathogenese des Keuchhustenanfalls

Zahlreiche Erkrankungen der Atemwege sind von Husten beleitet. Er hat die Aufgabe, das von der Schleimhaut der Bronchien und der Trachea übermäßig abgesonderte Sekret, welches einen Fremdkörperreiz ausübt, herauszubefördern. Der Hustenreflex, der demgemäß zu den Schutzreflexen gerechnet wird, läuft ab, sowie das Sekret, durch das Flimmerepithel hochgebracht, die Trachea erreicht hat. Die sensiblen Vagusfasern der Kehlkopf- und Trachealschleimhaut dienen als afferenter Schenkel des Reflexbogens, bei genügender Reizsummierung kommt es zunächst zu einer tiefen Inspiration unter Zuhilfenahme aller auxiliären Atemmuskeln, darauf folgt bei Kehlkopfverschluß eine stoßartige Exspiration, wobei der Verschluß gesprengt wird und die reizenden Fremdkörper ausgestoßen werden (46). Sitzt der Fremdkörper fest oder ist das Sekret besonders zähflüssig, so ist eine größere Hustenintensität und - dauer erforderlich als bei kleinem Fremdkörper bzw. dünnflüssigem Sekret.

Von dieser Beobachtung ausgehend, wurde für das Zustandekommen der schweren und andauernden Hustenattacken beim Keuchhusten ein besonders zähes und spinnbares Sekret angeschuldigt (Jochims (30), Toomey (58),

Stenger (56)). Andere Autoren (Neumann (39), Wildtgrube (63)) hatten jedoch keine unmittelbare Beziehung zwischen Viskosität des Sekrets und Schwere der Hustenattacken feststellen können. Auch Jochims selbst hatte schon nachgewiesen, daß Keuchhustensputa mit geringerer Spinnfähigkeit keinen leichteren Hustenanfall zur Folge haben. Neben der Reizung durch das Sekret sollten auch Schwellung regionärer Mediastinallymphknoten (Romero (49)) oder eigentümliche Veränderungen in den intrapulmonalen Ganglienzellen mit Schwund der Nissl-Schollen und zerstörte Nervenfasern in der Schleimhaut für die Auslösung des Hustens verantwortlich sein (Nagai u.a. (37)). Da man mit der Theorie, daß der charakteristische Husten bei Pertussis durch die besonderen Verhältnisse in den Atemwegen bedingt sei, bei weitem nicht alle Phänomene beim Keuchhusten erklären kann, wurde schon früh die Ansicht vertreten, daß der Keuchhustenanfall ein zerebraler Anfall sei. Wildtgrube (63) kommt 1933 in seiner durch ein eingehendes Studium der Literatur fundierten Veröffentlichung über Ätiologie und Pathogenese des Keuchhustens zu dem Schluß, daß selbst bei gewöhnlichem Keuchhusten eine Schädigung des ZNS anzunehmen sei. Dafür sprechen nach seiner Ansicht Ähnlichkeiten mit der Epilepsie, so die Aura vor dem Anfall (auf die erstmals Pospischill hinwies (44)), die Unwiderstehlichkeit des Anfalls, das Ergriffensein aller motorischen und sensorischen Gebiete, die Ausschaltung der Sinne, allgemeine Depression, ferner auch die Ähnlichkeit mit Tollwut und Tetanus. Er erwähnt, daß schon Hufeland 1793 den Keuchhustenparoxysmus auf eine Nervenschädigung zurückgeführt hat, daß Henoch eine erhöhte Reizbarkeit des bulbären Hustenzentraums annahm und daß Webster 1823 das Gehirn, speziell das respiratorische Nervensystem, als Krankheitssitz betrachtete. Hansen u. Dortmann (25) sahen bei einem Kind mit einer spastischen Hemiparese regelmäßig etwa eine Minute vor einer Hustenattacke fibrilläre Zuckungen in der gelähmten Muskulatur auftreten. Dieses Zeichen einer kortikalen Erregung bekräftigte sie in der Vorstellung, daß der Keuchhustenanfall ein zerebraler Anfall sei. Raybaud u. Thibaux (45) entwikkelten die Vorstellung, daß der Keuchhustenanfall a priori eine neurologische Erscheinung sei. Zu diesem Ergebnis kommen sie durch die Analyse der verschiedenen zerebralen Erscheinungsformen, bei welchen

es sich demnach nicht um Komplikationen, sondern um klinische Zustandsbilder handeln soll, welche nach ihrer Ansicht wohl direkt durch das Endotoxin des Keuchhustenbakteriums hervorgerufen werden. Zu einer Synthese der beiden Theorien über die Pathogenese des Keuchhustenanfalls kommt Sobolewa (53) in ihrem zusammenfassenden Bericht über die Untersuchungen, die über die Pathogenese der Pertussis und einer pathogenetischen Therapie derselben am Institut für Pädiatrie der Akademie der Medizinischen Wissenschaften der UdSSR durchgeführt wurden. Nach ihrer Ansicht wirkt der Keuchhustenerreger, sobal er sich auf der Schleimhaut der Atmungsorgane festgesetzt hat, im Inkubations- und katarrhalischen Stadium auf die Nervenrezeptoren der Schleimhaut ein. Auf diesen langanhaltenden Reiz der Rezeptoren antwortet der Organismus mit der Bildung eines Herdes gestauter Erregung im Zentralnervensystem, einer sogenannten Dominante (nach Uchtomski). Ist es zur Dominantenbildung gekommen, so ist der Hustenmechanismus unabhängig vom Erreger geworden. Der Keuchhustenerreger und sein Toxin fungieren also nur als Anlassermechanismus. Nach Sobolewas Ansicht liefert diese Theorie die Erklärung für die Tatsache, daß die Keuchhustenanfälle in der 2. bis 3. Woche des Krampfstadiums zunehmen, zu einer Zeit also, wo die Zahl der Bakterien bereits wieder abnimmt. Auch Phänomene wie das Entstehen von Hustenanfällen auf Reize, die von anderen Rezeptorenfeldern stammen (akustische, visuelle, thermische und bes. psychische: sogenannter Keuchhustentic), und das Wiederaufleben der Keuchhustenanfälle bei einer neuen Erkrankung (Masern, Katarrh) längst nach Abklingen des Keuchhustens sind auf den dominanten Herd zurückzuführen. Insgesamt legten auch hier die Beobachtungen den Gedanken nahe, daß das wichtigste Element im Keuchhustenprozeß das Zentralnervensystem sei. Auch eine Reihe experimenteller Befunde sprechen für die zentrale Bedeutung des Gehirns beim Keuchhustenanfall. Durch intravenöse Gaben von Lobelin läßt sich Husten auslösen. Beim Pertussiskranken wird ein keuchhustentypischer Hustenanfall provoziert, der in Dauer und Intensität den derzeitigen Anfällen entspricht. Ein Reizzufluß aus den Atemwegen besteht hier nicht, auch kann der gleiche Anfall sofort nach völligem Aushusten des Schleims erneut hervorgerufen werden (25). Seit Hufeland die Keuchhustenanfälle auf eine Schädi-

gung im Zentralnervensystem zurückgeführt hat, wurde in vielen Arbeiten eine spezifische Alterierung des Hustenzentrums (als dessen Sitz der obere Teil der Medulla oblongata gilt und das einen Teil des Atemzentrums ausmacht) als Ursache für die charakteristischen Hustenparoxysmen angesehen, wobei das Endotoxin des Hämophilus pertussis die entscheidende Rolle spielen sollte. Besonders Glanzmann (20) hat immer wieder diese Ansicht vertreten. Eine solche primäre Affinität des Endotoxins zum Hustenzentrum schließt A. Dortmann (12) auch aus Beobachtungen, die Feldmann (17) und Gautier (19) bei der Schutzimpfung gesunder Kinder mit Pertussisvakzine machen konnten. Stunden bis Tage nach der Impfung waren verschiedentlich keuchhustentypische Hustenanfälle aufgetreten. Man kann hier jedoch einen Reizzufluß aus den Atemwegen nicht von vornherein ausschließen, da es durchaus möglich ist, daß das Endotoxin neben der angenommenen Alterierung des Hustenzentrums ebenfalls die von Nagai u.a. (37) beschriebenen intrapulmonalen Ganglienzellveränderungen hervorgerufen hat, oder aber daß ein unspezifischer Atemwegsinfekt vorlag, welcher einen Reiz aus der Peripherie darstellte.

Die Annahme einer besonderen Affinität des Endotoxins zum Hustenzentrum ist also für die Deutung klinischer Beobachtungen nicht erforderlich, und sie hat auch bisher experimentell keine Stützung gefunden. Viel wahrscheinlicher ist, daß es beim Keuchhusten zu einer allgemeinen Schädigung des Gehirns kommt, als deren Ursache zunächst einmal die Hustenanfälle selbst in Betracht kommen. Dabei kann man sich mit Schrappe und Philipzen (50) den Mechanismus so vorstellen, daß es infolge der Erhöhung der intrathorakalen Drucks beim Hustenstoß zu einer Rückflußbehinderung für das venöse Blut, einem rapiden Blutdruckabfall und demzufolge zu zerebraler Hypoxydose kommen kann. Eine ganze Reihe klinischer Befunde könnte bei genügender Dauer und Schwere solcher hypoxämischer Zustände auf diese Weise erklärt werden. Dazu würde man Dauerschäden sowohl im motorischen wie intellektuellen Bereich, die Bedeutung des Keuchhustens als Wegbereiter späterer neurologischer Erkrankungen, das häufig auch beim unkomplizierten Keuchhusten pathologisch ausfallende EEG (16 von 50 Fällen Hansen und Krömers (26)) sowie die Erscheinung der Pertussisenze-

phalopathie rechnen können. Jedoch weisen eine Anzahl klinischer und experimenteller Beobachtungen darauf hin, daß dem Endotoxin des bact. Bordet-Gengou die entscheidende Bedeutung zukommt. Hierfür sprechen die Beobachtungen bei Keuchhustenkranken mit vorbestehender Epilepsie, wo es, wie sich auch bei zwei eigenen Fällen zeigt, schon vor dem Einsetzen von Hustenanfällen zur Aktivierung des Krampfleidens kommen kann, zu einem Zeitpunkt also, wo eine Schädigung durch die Hypoxämie noch nicht vorliegen kann. Weiterhin ergaben experimentelle Untersuchungen von Fonteyne und Dagnelie (18), daß das Endotoxin ein diffus das Gehirn schädigendes Krampfgift darstellt. Auch Spielmeyer (54) glaubt das pathologisch-anatomische Bild der Pertussisenzephalopathie am ehesten als Folge einer Schädigung durch das Endotoxin erklären zu können.

Versucht man, die Beobachtungen bei unseren Fällen in Beziehung zu setzen zu den Vorstellungen, wie man sie in der Literatur vertreten findet, so läßt sich über die Pathogenese des Keuchhustenanfalls und den Mechanismus der Wechselbeziehungen mit zerebralen Erkrankungen folgende Anschauung entwickeln:
Schon beim unkomplizierten Keuchhusten kommt es durch das Endotoxin des bact. Bordet-Gengou zu einer allgemeinen Alterierung des gesamten Gehirns. Die Annahme einer besonderen Affinität des Endotoxins zum Hustenzentrum ist nicht erforderlich. Möglicherweise handelt es sich nicht um eine direkte Einwirkung auf das Parenchym, sondern die Schädigung wirkt auf dem Umweg über die Gefäße, wie es die Theorie von Spielmeyer besagt, welche allgemeine Anerkennung gefunden hat.
Die diffuse Alterierung der Hirnfunktion führt zu krampfartigen Entladungen zunächst im Hustenzentrum, weil dort eine zusätzliche Anstauung nervöser Energien besteht durch die von den Atemwegen einlaufenden Reize, welche entweder im Anfang der Erkrankung durch den Keuchhustenerreger und sein Toxin (Anlassermechanismus im Sinne Sobelewas) oder aber - was wahrscheinlicher ist - durch die von Nagai u. a. gefundenen intrapulmonalen Ganglienzellveränderungen während der ganzen Erkrankung und vielleicht auch noch nachher entstehen. Der Hustenanfall bei Pertussis ist somit einem zerebralen Krampfanfall gleichzusetzen, ausgelöst durch

eine Erniedrigung der Krampfschwelle im Hustenzentrum durch die von der Peripherie kommenden Reize, so daß die Wirkung des Endotoxins als Krampfgift an diesem Ort manifest wird. Liegt in irgend einem Hirnbezirk außerhalb des Hustenzentrums eine Erniedrigung der Krampfschwelle vor, so wird dieser Bereich zum Ausgangspunkt der nervösen Entladungen. Bei vorbestehenden Krampfkrankheiten ist dieser Mechanismus zu beobachten. Hierbei kommt es frühzeitig innerhalb der Keuchhustenerkrankung, gelegentlich schon im Inkubationsstadium, zu einer Vermehrung der epileptischen Anfälle, manchmal sogar zum Auftreten großer Anfälle, obwohl vorher nur ein Petit-Mal bestanden hatte, wie in Fall 13 aus Kategorie III. Auch bei anderen Schädigungen des ZNS, wie Enzephalitis oder Meningitis infolge einer zerebralen Infektion oder bei Kopftrauma wird dieser neue Herd zum Kristallisationspunkt der nervösen Entladungen.

In Weiterentwicklung dieser Theorie, wonach die Krampfanfälle also nur dann von Bezirken außerhalb des Hustenzentrums ihren Ausgang nehmen, wenn dort eine Erniedrigung der Krampfschwelle vorhanden ist, muß man diesen Mechanismus auch für das Geschehen bei der Pertussisenzephalopathie annehmen. Diese Vorstellung böte die Erklärung für die Erfahrung, daß im wesentlichen nur Kinder einer bestimmten Konstitution, nach Steinegger (55) hauptsächlich bestehend in vasomotorischen Störungen, neurovegetativer und psychischer Labilität, im Verlaufe eines Keuchhustens eine PE entwickeln. Das zerebrale morphologische Substrat dieser Störungen bietet den nervösen Energien den Ansatzpunkt für die Entladung außerhalb des Hustenzentrums.

Nach den Erörterungen über die Genese der Krampfanfälle bei Keuchhusten bleibt noch die Besprechung des Phänomens der Hustenabschwächung bzw. -unterdrückung beim Auftreten von Krämpfen, wie es bei insgesamt 8 Fällen unseres Krankenguts (Fall 12, 13 u. 15 aus Kategorie III, Fall 1, 2 u. 4 aus Kategorie V, Fall 2 aus Kategorie VI) zu beobachten war. Obwohl dieser Verlauf, der ja vielleicht sogar einmal die Keuchhustendiagnose verschleiern kann, im Schrifttum der letzten dreißig Jahre und in den Handbüchern keinerlei Erwähnung findet, ist doch anzunehmen, daß er bei genügender Aufmerksamkeit nicht selten zu sehen wäre. Den Klini-

kern früherer Zeiten scheint er durchaus geläufig gewesen zu sein. Neurath (40) schreibt 1904 in seiner Arbeit über die nervösen Komplikationen und Nachkrankheiten des Keuchhustens von einem oft zu beobachtenden Nachlassen der Keuchhustenattacken während der eklamptischen Anfälle und zwischen denselben - sowohl nach Intensität als auch an Frequenz der Paroxysmen. Er führt es auf die herabgesetzte Reizbarkeit der für die Paroxysmen in Betracht kommenden Nervenzentren zurück. Blühdorn (8) weist in seiner 1920 erschienenen Kasuistik dreier Fälle mit spasmophiler Beteiligung auf die bei allen drei eingetretene Dämpfung der Hustenanfälle bei Auftreten einer PE (er spricht damals noch von Meningitis) hin. Mit großer Klarheit beschreibt Zischinsky (70) 1935 das Phänomen der Hustendämpfung bei Einsetzen von zerebralen Erscheinungen. Er schreibt über das Verhalten der Hustenanfälle bei Auftreten eines Status eclampticus: "Sie werden gewöhnlich rasch weniger häufig und weniger schwer und verschwinden dann meist völlig. Die Konvulsionen erscheinen uns dann manchmal geradezu als Äquivalent der Hustenanfälle, namentlich dann, wenn sie vorher einen Zusammenhang mit letzteren erkennen ließen." Er mißt dem Wiederauftreten der Hustenanfälle als einem prognostisch günstigen Zeichen große Bedeutung zu. In den folgenden 30 Jahren wurde dem Phänomen der Hustendämpfung keine Aufmerksamkeit mehr entgegengebracht. Erst im Jahre 1962 wurde wieder ein ähnlicher Fall publiziert (12). Bei einem 4 1/2jährigen Mädchen war es im Verlauf eines seit 2 1/2 Wochen bestehenden Keuchhustens nach einem schweren Hustenanfall gleichzeitig mit dem Auftreten einer Hemiplegie rechts, einer Facialisparese im Mundbereich und der Unfähigkeit zu sprechen zu einem völligen Ausfall der Hustenfunktion gekommen. 14 Tage später begann die Rückbildung der Lähmung, das Kind sprach wieder, zunächst unbeholfen, allmählich wieder regelrecht wie vor der Erkrankung. Zur gleichen Zeit, als die Rückbildung der neurologischen Zeichen einsetzte, begann das Kind wieder zu husten, ganz plötzlich in mittelschweren Anfällen. Diese blieben gut 2 Wochen bestehen und ließen dann langsam nach. A. Dortmann, die diesen Fall publiziert hatte, nahm an, daß es durch den schweren Hustenanfall zu einer größeren Blutung im Gehirn gekommen war. Sie lokalisiert sie in den Bereich von Pyramidenbahn (Lähmungen) und

Thalamus (wo Verbindungsbahnen zwischen Hustenzentrum und höheren Zentren durchlaufen. Diese höheren Zentren können einen fördernden Einfluß auf das Hustenzentrum ausüben, wie z. B. beim Parkinsonismus mit Husten- und Räuspertics). Diese Deutung hat ohne Zweifel einiges für sich, so wäre besonders das gleichzeitig mit der Rückbildung der Lähmungen einsetzende Wiederauftreten der Hustenanfälle erklärt, jedoch fragt sich, ob ein Wegfallen fördernder Einflüsse genügt, um einen ganzen zerebralen Wirkungskomplex außer Funktion zu setzen. Wäre die Erklärung einer Hustendämpfung bzw. eines -ausfalls mit Hilfe der Annahme einer derart lokalisierten Blutung noch in einem Einzelfall akzeptabel, so weist doch die Zahl der in der Literatur referierten Fälle sowie der eigenen Beobachtungen darauf hin, daß hier nicht eine bestimmte Lokalisation der Schädigung die entscheidende Rolle spielen dürfte (sie ist ja wohl kaum in allen Fällen die gleiche), sondern daß bei jeder Art der Entstehung eines sekundären Schädigungsherdes im Gehirn eine Hustendämpfung eintreten kann. Man muß annehmen, daß die zunächst bestehende Dominanz des Hustenzentrums in Bezug auf die nervösen Entladungen, die durch die diffuse Alterierung des Gehirns während des Keuchhustens hervorgerufen werden, durch einen anderswo gelegenen zerebralen Schädigungsherd infolge der dort eintretenden Erniedrigung der Krampfschwelle durchbrochen werden kann. Dieser Zweitherd löst das Hustenzentrum in der Führung der zerebralen Symptomatik ab, es kommt zur Abschwächung, u. U. zum Verschwinden der Manifestation der Krampfbereitschaft am Hustenzentrum, also der Hustenparoxysmen; mit der Ausheilung des Herdes und der damit verbundenen Wiedererhöhung der Krampfschwelle tritt aber wieder das Hustenzentrum in den Vordergrund der nervösen Erscheinungen.

Als besonders augenfälligen Ausdruck der wechselnden Prävalenz der beiden Zentren sehen wir den Befund bei Fall 2 aus Kategorie VI an - Zischinsky hatte offenbar auch derartige Beobachtungen gemacht (vgl. obiges Zitat) - wo die Krämpfe regelmäßig in einer für Keuchhusten nicht typischen Hustenattacke oder in einzelnen Hustenstößen endeten.

Zu dem Grad der Hustendämpfung ist noch zu sagen, daß es, wenigstens

in unserem Krankengut, den Anschein hat, daß eine deutliche Abschwächung des Hustens nur beim Vorhandensein einer zusätzlichen, nicht keuchhustenbedingten Alteration des Gehirns eintritt. In der oben zitierten Literatur finden sich jedoch keine Angaben über während der Keuchhustenerkrankung erlittene zerebrale Infektionen oder vorbestehende Krampfkrankheiten, demnach muß man annehmen, daß die Hustenabschwächung bei echten PE-Fällen zu beobachten war. Unsere Fälle zeigten alle eine zerebrale Schädigung (Epilepsie, Enzephalitis, Trauma). Die Ursache dieser Diskrepanz liegt vielleicht darin, daß, gemäß der oben entwickelten Anschauung, die Beeinflussung des Hustens bei der PE ziemlich schwach ist, entsprechend einer geringen Herabsetzung der Krampfschwelle, und sich der nachträglich an Hand der Krankenjournale gemachten Untersuchung und Verifizierung entzieht. So hat es auf Grund der in unserer Klinik beobachteten Fälle in einem gewissen Maß den Anschein, daß eine deutliche Minderung der Hustenanfälle geradezu als Diagnostikum für eine nicht nur keuchhustenbedingte Genese der Krämpfe gelten kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Einer Reihe von statistischen Angaben über das Krankengut im ersten Teil der Arbeit folgt im zweiten Teil eine Aufschlüsselung der beim Keuchhusten zu beobachtenden zerebralen Erscheinungen nach ihrer Genese sowie eine kasuistische Mitteilung einiger Fälle von Keuchhusten, bei denen auf Grund von Schädigungsherden im ZNS eine Beeinflussung der Hustenanfälle zu beobachten war. Es handelte sich um Fälle mit vorbestehender Epilepsie, zusätzlicher infektiöser Schädigung des Gehirns, sowie Schädel-Hirn-Trauma während des Keuchhustens. Im dritten Teil der Arbeit wird versucht, unter Berücksichtigung der in der Literatur vorgefundenen Ergebnisse eine Anschauung über die Pathogenese des Keuchhustenanfalls, der zerebralen Komplikationen und der Wechselbeziehungen zwischen Keuchhusten und einem zerebralen Schädigungsherd zu entwickeln. Danach muß man annehmen, daß das Endotoxin des bact. Bordet-Gengou ein diffus das Gehirn durchsetzendes Krampfgift darstellt. Es kommt zu einer allgemeinen Herabsetzung der Krampfschwelle im Gehirn. (Die Pertussis rückt somit in die Nähe der Krampfkrankheiten.) Wegen der aus den Atemwegen einlaufenden Reize (zähes Sputum, intrapulmonale Ganglienzellveränderungen) besteht zunächst eine Dominanz des Hustenzentrums in Bezug auf die zentralen nervösen Entladungen; sie kann jedoch durchbrochen werden durch einen an anderer Stelle gelegenen zerebralen Schädigungsherd infolge der dort eintretenden Erniedrigung der Krampfschwelle, wie zum Beispiel bei vorbestehender Epilepsie, Meningitis, Enzephalitis, Schädel-Hirn-Trauma. Dieser Zweitherd löst dann das Hustenzentrum in der Führung der zerebralen Symptomatik ab, in der Folge kann es zur Abschwächung oder vollständigen Unterdrückung der Hustenanfälle kommen.

LITERATURVERZEICHNIS

1.) Amitrano, L.: Meningite sub-acuta consecutiva a pertosse. Paedr. Riv. 42, 68 (1934)

2.) Annell, A.-L.: Pertussis in Infancy as a Cause of Behaviour Disorders in Children. Uppsala: Almquist u. Wiksalls, 1953

3.) Arendt, A.: Zerebrale Komplikationen bei Keuchhusten. Virchows Arch. path. Anat. 335, 642 (1962)

4.) Askin, J.A. and Zimmermann, H.M.: Encephalitis Accompanying Whooping Cough. Amer. Journ. Dis. Child. 38, 97 (1929)

5.) Bazan, F. u. Maggi, R.: zit. nach Litvak u.a. (30)

6.) Betke, K.: Die initialen Infektkrämpfe des Kleinkindes. Med. Klin. 49, 1205 (1954)

7.) Birk, W.: Kinderkrämpfe. Ferd.Enke Verlag, Stuttgart, 1938

8.) Blühdorn, K.: Keuchhustenkrämpfe und Spasmophilie. Zschr. Kinderh. 26, 251 (1920)

9.) Byers, R.K. and Rizzo, N.D.: A Follow-up Study of Pertussis in Infancy. New Engl. Journal Med. 242, 887 (1950)

10.) Carini, L.: Eclampsia e pertosse. La riforma med. I, 1902

11.) Dolgopol, V.B.: Changes in the Brain in Pertussis with Convulsions. Arch. Neurol. Psych. 46, 447 (1941)

12.) Dortmann, A.: Neurologische Komplikationen beim Keuchhusten. Kinderärztliche Praxis 30, 471 (1962)

13.) Ebel, D.: in Opitz (40)

14.) Eley, R.C.: Neurological Complications of Whooping Cough. New Engl. Journ. Med. 203, 162 (1930)

15.) Ellison, J.B.: Whooping Cough-Eclampsia. Lancet 226, Vol. 1, 227 (1934)

16.) Esche, C. vor dem: Die Pathogenese der cerebralen Komplikationen des Keuchhustens. Mschr. Kinderh. 61, 446 (1935)

17.) Feldmann, G.V.: Immunization of Infants with Triple Antigen. Arch. Dis. Childh. 29, 175 (1954)

18.) Fonteyne, P. et Dagnelie, J.: L'action de l'endotoxin coquelucheuse sur les centres nerveux. Comp. rend. Soc. de biol. 110, 978 (1932)

19.) Gautier, P.: Prophylaxie et traitement de la coqueluche. Praxis 42, 1011 (1953)

20.) Glanzmann, E.: Kap. Keuchhusten in: Handbuch der Inneren Medizin, 4. Auflage 1952, Bd. II, S. 275, Springer-Verlag

21.) Grenet, H. u. Mourrut, E.: Les convulsions de la coqueluche. Bull. Soc. de Péd. de Paris 31, 233 (1933)

22.) Habel, K. and Lucchesi, P.F.: Convulsions Complicating Pertussis. Amer. Journ. Dis. Child. 56, 275 (1938)

23.) Häßler, E.: Zur Klinik und Behandlung der Keuchhusteneklampsie. Jahrb. Kinderh. 114, 376 (1926)

24.) Hansen, F.: in Opitz (40)

25.) Hansen, F. u. Dortmann, A.: Über die Provokation typischer Keuchhustenanfälle durch intravenöse Lobelingaben. Arch. Kinderh. 152, 121 (1956)

26.) Hansen, F. u. Krömer, W.: Anomale EEG-Befunde bei Keuchhustenerkrankungen ohne apparente Encephalopathie. Mschr. Kinderh. 111, 409 (1963)

27.) Hockenjos, E.: Beitrag zu den cerebralen Affectionen im Verlaufe des Keuchhustens. Jahrb. Kinderh. 51, 425 (1900)

28.) Hufeland, zit. nach Wildtgrube (61)

29.) Husler, J.U. u. Spatz, H.: Die Keuchhusten-Eklampsie. Zschr. Kinderh. 38, 428 (1924)

30.) Jochims, J.: Experimentelle Untersuchungen über die Spinnfähigkeit der Sputa. Die Bedeutung dieser Eigenschaft des Sputums für den Ablauf des Hustananfalls, besonders beim Keuchhusten. Zschr. Kinderh. 45, 542 (1928)

31.) Litvak, A.M., Gibel, H., and Rosenthal, Ph.: Cerebral Complications in Pertussis. Journ. Ped. 32, 357 (1948)

32.) Lurie, L.A., and Levy, S.: Personality Changes and Behaviour Disorders of Children Following Pertussis. Journ. Amer. Med. Ass. 120, 890 (1942)

33.) Matthes, A.: zit. nach Lempp, R.: Die zerebralen Anfallskrankheiten im Kindesalter. In: W. Schulte: Epilepsie und ihre Randgebiete in Klinik und Praxis. J.F. Lehmann Verlag, München, 1964.

34.) May, C.: Über nervöse Störungen im Verlauf des Keuchhustens. Arch. Kinderh. 30, 127 (1900)

35.) Melin, K.A.: Zur Prognose der Infektkrämpfe. Mschr. Kinderh. 102, 62 (1954)

36.) Miller, H.G., Stanton, J.B., and Gibbons, J.L.: Para-infectious Encephalomyelitis and Related Syndromes. Quart. Journ. Med. 25, 427 (1956)

37.) Nagai, H., Matsumura, T. u. Otsubo, A.: Mechanism of Spasmodic Cough in Pertussis. Ann. paed. jap. 1, 195 (1955)

38.) Neubürger, K.: Über die Pathogenese der Keuchhusteneklampsie. Klin. Wschr. 4, 113 (1925)

39.) Neumann, L.: Untersuchungen über die Viscosität des Sputums und ihre Beziehung zum Husten, insbesondere zur Pertussis. Arch. Kinderh. 35, 3 (1903)

40.) Neurath, R.: Die nervösen Komplikationen und Nachkrankheiten des Keuchhustens. Arb. a. d. neurol. Instit. der Univ. Wien 11, 258 (1904)

41.) Opitz, H.: Umfrage über die Sterblichkeit keuchhustenkranker Kinder. Kinderärztl. Praxis 30, 249 (1962)

42.) Orthner, H. u. Zobel, G.: Zur pathologischen Anatomie der Perussis-Enzephalopathie. Zschr. Kinderh. 84, 248 (1960)

43.) Pache, H.-D.: zit. nach Betke (6)

44.) Pospischill, D.: Über Klinik und Epidemiologie der Pertussis. S. Karger, Berlin, 1921

45.) Raybaud, A., et Thibaux, L.: Les formes motrices extrapyramidales de la neuro-coqueluche. Annali Neuropsich. e Psicoanal. 1, 167 (1954)

46.) Rein-Schneider: Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin, 1960.

47.) Reiß, H.: Über intrakranielle Komplikationen bei Keuchhusten. Diss. Münster 1933

48.) Richthofen, L. von: Untersuchungen über Keuchhustenenzephalopathie an Hand der Krankheitsfälle der Göttinger Universitäts-Kinderklinik von 1941-1951. Diss. Göttingen 1956

49.) Romero, E.: Nuevos aspectos patogenicos de la tosferina y eficaz tratamiento de la misma. Rev. clin. espan. 62, 167 (1956)

50.) Schönberg, A.: Die cerebralen Komplikationen bei Pertussis. Diss. Zürich 1941

51.) Schrappe, O. u. Philipzen, H.: Zur Pathogenese von Hustenparoxysmen. Med. Welt 35, 1820 (1966)

52.) Singer, L.: Zur Pathogenese der Keuchhustenapoplexie und Keuchhusteneklampsie. Virch. Arch. path. Anat. 274, 645 (1930)

53.) Sobolewa, W.D.: Fortschritte in der Erforschung des Keuchhustens und weitere Möglichkeiten zu seiner Bekämpfung. Pediatrija, Deutsche Ausgabe, 4, 44 (1954)

54.) Spielmeyer, W.: Die nichteitrige Encephalitis im Kindesalter. Mschr. Kinderh. 44, 195 (1929)

55.) Steinegger, R.: Die cerebralen Komplikationen bei Pertussis. Diss. Zürich, 1950

56.) Stenger, K.: Theorie des Keuchhustenanfalls und der exspiratorischen Apnoe. Mschr. Kinderh. 98, 462 (1950)

57.) Strümpell, A.: Über die acute Encephalitis der Kinder (Polioencephalitis acuta, cerebrale Kinderlähmung). Deutsche med. Wschr. 10, 714 (1884)

58.) Toomey, J.A.: Newer Aspects of the Whooping Cough Problem. Journ. Ped. 10, 472 (1937)

59.) Vahlquist: in: Fanconi-Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie, Kapitel: Keuchhusten, 7. Auflage 1963, Schwabe-Verlag Basel u. Stuttg.

60.) Valentin, P.: Les paralysies de la coqueluche. Thèse, Paris 1901

61.) Vidal, zit. nach Steinegger (53)

62.) Wiedemann, H.-R.: Die Krankheiten des Nervensystems. Kap.: Tetanie, S. 490 in Feer-Kleinschmidt: Lehrbuch der Kinderheilkunde. 20. Auflage, 1962, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

63.) Wildtgrube, F.: Zusammenfassung neuerer Erkenntnisse über Ätiologie und Pathogenese des Keuchhustens. Erg. Inn. Med. Kinderh. 45, 643 (1933)

64.) Woolf, A.L., and Caplin, H.: Whooping Cough, Encephalitis. Arch. Dis. Childh. 31, 87 (1956)

65.) Yamaoka, Y.: Studien über das Keuchhustengehirn. Zschr. Kinderh. 47, 543 (1929)

66.) Zappert, J.: Die Epilepsie im Kindesalter. Erg. Inn. Med. Kinderh. 43, 149 (1932)

67.) Zellweger, H.: Krämpfe im Kindesalter, Kap.: Fieber- oder Infektionskrämpfe. Helv. Paed. Acta, Suppl. V zu Vol. 3 (1948)

68.) Zellweger, H.: Pertussis Encephalopathy. Arch. Ped. 76, 381 (1959)

69.) Zellweger, H. u. Steinegger, R.: Zur Klinik und Pathogenese der Pertussisenzephalopathie. Helv. Paed. Acta 5, 139 (1950)

70.) Zischinsky, H.: Die zerebralen Komplikationen der Pertussis. Kinderärztl. Praxis 6, 313 (1935)

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Kossel für seinen Rat und seine Anregungen zu der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Helmut Beilharz, wurde am 8. März 1941 in Stuttgart geboren als vierter Sohn des Ingenieurs Ernst Beilharz und seiner Ehefrau Emma, geb. Schweizer.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich im Jahre 1951 in das Goldberggymnasium Böblingen-Sindelfingen ein. Dort bestand ich 1960 die Reifeprüfung.

Im selben Jahr begann ich in Tübingen mit dem Medizinstudium und legte nach fünf Semestern das Physikum ab. Während der letzten drei vorklinischen Semester hörte ich gleichzeitig Vorlesungen über Psychologie. Meine ersten beiden klinischen Semester verbrachte ich in München. Danach studierte ich wieder in Tübingen weiter; im Sommer 1966 bestand ich dort das Staatsexamen.

Nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit erhielt ich im Herbst 1968 meine Approbation.